

# Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP05/003691

International filing date: 25 February 2005 (25.02.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP  
Number: 2004-322858  
Filing date: 05 November 2004 (05.11.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 14 April 2005 (14.04.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland  
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

25.02.2005

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日            2 0 0 4 年 1 1 月    5 日  
Date of Application:

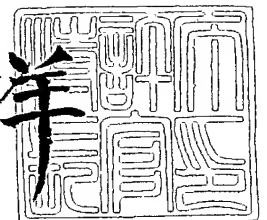
出 願 番 号            特 願 2 0 0 4 - 3 2 2 8 5 8  
Application Number:  
[ST. 10/C]:            [ J P 2 0 0 4 - 3 2 2 8 5 8 ]

出      願      人            帝 国 臓 器 製 薬 株 式 有 限 公 司  
Applicant(s):

2 0 0 5 年    3 月 3 1 日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小 川 洋



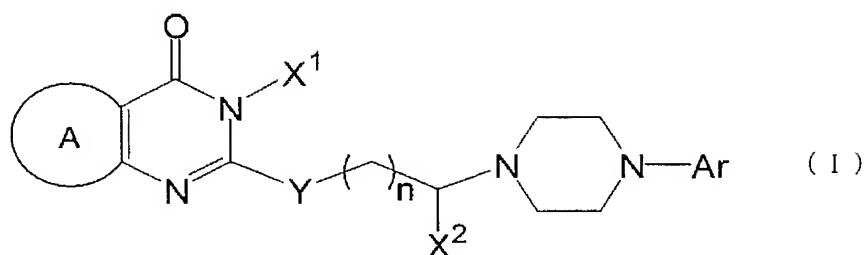
【書類名】 特許願  
【整理番号】 200411022  
【提出日】 平成16年11月 5日  
【あて先】 特許庁長官殿  
【国際特許分類】 C07D403/12  
【発明者】  
    【住所又は居所】 神奈川県川崎市高津区新作 4 - 1 0 - 1 1 - 2 0 5  
    【氏名】 佐藤 通隆  
【発明者】  
    【住所又は居所】 神奈川県川崎市中原区下小田中 1 - 2 2 - 1 2 帝国臓器中原寮 4  
    0 3  
    【氏名】 松井 照明  
【発明者】  
    【住所又は居所】 東京都町田市金森 1 4 6 5 - 4  
    【氏名】 朝鳥 章  
【発明者】  
    【住所又は居所】 神奈川県川崎市中原区下小田中 1 - 2 2 - 1 2 帝国臓器中原寮 2  
    0 1  
    【氏名】 林 博之  
【発明者】  
    【住所又は居所】 神奈川県川崎市多摩区菅北浦 1 - 1 1 - 1 0  
    【氏名】 荒木 誠一  
【発明者】  
    【住所又は居所】 神奈川県鎌倉市雪ノ下 2 - 7 - 1 1  
    【氏名】 玉置 賢  
【発明者】  
    【住所又は居所】 神奈川県川崎市多摩区菅仙谷 1 - 3 - 4 - 2 0 1  
    【氏名】 山内 志真  
【発明者】  
    【住所又は居所】 神奈川県川崎市麻生区細山 8 - 1 5 - 1 9  
    【氏名】 山本 淑子  
【特許出願人】  
    【識別番号】 000002990  
    【氏名又は名称】 帝国臓器製薬株式会社  
【代理人】  
    【識別番号】 100060782  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 小田島 平吉  
【選任した代理人】  
    【識別番号】 100074217  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 江角 洋治  
【手数料の表示】  
    【予納台帳番号】 019666  
    【納付金額】 16,000円  
【提出物件の目録】  
    【物件名】 特許請求の範囲 1  
    【物件名】 明細書 1  
    【物件名】 要約書 1

## 【書類名】特許請求の範囲

## 【請求項 1】

式 (I)

【化 1】



式中、

A 環は炭素環式環又は複素環式環を表し、

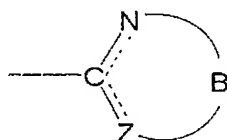
X<sup>1</sup> は低級アルキル基、置換もしくは未置換のフェニル基又はフェニル低級アルキル基を表し、X<sup>2</sup> は水素原子又は低級アルキル基を表し、

Y は直接結合又はイオウ原子もしくは窒素原子を表し、

n は 0 ～ 4 の整数を表し、

Ar は場合によりハロゲン原子、低級アルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基又はフェニル基で置換されていてもよい下記式

【化 2】



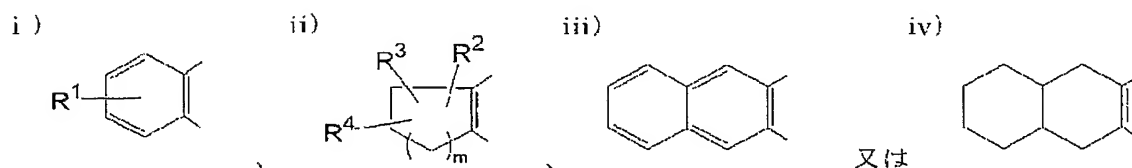
の基を表し、

ここで、Z は炭素原子、酸素原子又はイオウ原子を表し、B は上記式の基の残りの部分と一緒にあって縮合環を形成していてもよい単環式又は多環式の含窒素複素環式基を完成するのに必要な残基を表し、点線はそこに結合が存在していてもよいことを表す、  
で示されるピリミジン誘導体又はその製薬学的に許容されうる塩。

## 【請求項 2】

A 環が下記式 i) ～ iv)

【化 3】



各式中、

R<sup>1</sup> は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロゲン化低級アルキル基、低級アルコキシ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、フェニル基、アミノ基、ヒドラジノ基又はニトロ基を表し、

R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> 及び R<sup>4</sup> はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、フェニル基又はヒドロキシ基を表すか、或いは R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> 及び R<sup>4</sup> のうちの 2 つは一緒になってオキソ基又は低級アルキレンジオキシ基を表し、m は 1 ～ 3 の整数を表す、

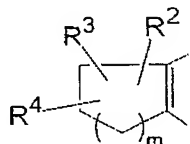
の炭素環式環を表す請求項 1 に記載のピリミジン誘導体又はその製薬学的に許容されうる塩。

【請求項 3】

A 環が下記式 i i)

【化 4】

ii)



式中、

R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> 及び R<sup>4</sup> はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、フェニル基又はヒドロキシル基を表すか、或いは R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> 及び R<sup>4</sup> のうちの 2 つは一緒になってオキシ基又は低級アルキレンジオキシ基を表し、m は 1～3 の整数を表す、

の炭素環式環を表す請求項 1 又は 2 に記載のピリミジン誘導体又はその製薬学的に許容されうる塩。

【請求項 4】

m が 2 を表す請求項 3 に記載のピリミジン誘導体又はその製薬学的に許容されうる塩。

【請求項 5】

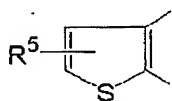
R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> 及び R<sup>4</sup> がともに水素原子を表す請求項 4 に記載のピリミジン誘導体又はその製薬学的に許容されうる塩。

【請求項 6】

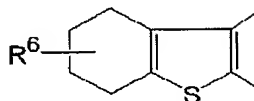
A 環が下記式 v) ～ x v)

【化 5】

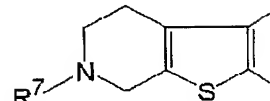
v)



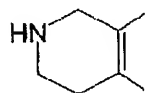
vi)



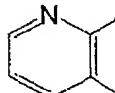
vii)



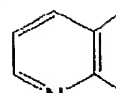
viii)



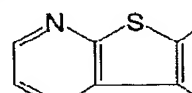
ix)



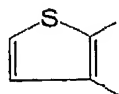
x)



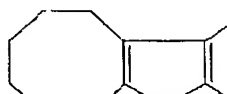
xi)



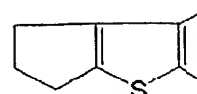
xii)



xiii)

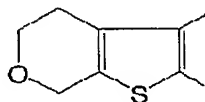


xiv)



又は

xv)



上記各式中、

R<sup>5</sup> は水素原子、低級アルキル基、カルボキシ基又は低級アルコキシカルボニル基を表

し、

R<sup>6</sup> は水素原子又は低級アルキル基を表し、

R<sup>7</sup> は水素原子、低級アルキル基、低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基又はフェニル低級アルコキシカルボニル基を表す、  
の複素環式環を表す請求項 1 に記載のピリミジン誘導体又はその製薬学的に許容されうる塩。

【請求項 7】

X<sup>1</sup> が低級アルキル基を表す請求項 1～6 のいずれかに記載のピリミジン誘導体又はその製薬学的に許容されうる塩。

【請求項 8】

X<sup>2</sup> が水素原子を表す請求項 1～7 のいずれかに記載のピリミジン誘導体又はその製薬学的に許容されうる塩。

【請求項 9】

n が 2 又は 3 を表す請求項 1～8 のいずれかに記載のピリミジン誘導体又はその製薬学的に許容されうる塩。

【請求項 10】

Y が直接結合を表す請求項 1～9 のいずれかに記載のピリミジン誘導体又はその製薬学的に許容されうる塩。

【請求項 11】

A<sub>r</sub> が場合によりハロゲン原子、低級アルキル基、ヒドロキシル基、低級アルコキシ基又はフェニル基で置換されていてもよいキノリル基を表す請求項 1～10 のいずれかに記載のピリミジン誘導体又はその製薬学的に許容されうる塩。

【請求項 12】

3-メチル-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オン、  
3-エチル-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オン、  
3-メチル-2-[4-[4-(4-メチルキノリン-2-イル)ピペラジン-1-イル]ブチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オン、  
3-エチル-2-[4-[4-(4-メチルキノリン-2-イル)ピペラジン-1-イル]ブチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オン、  
3-ベンジル-2-[4-[4-(4-メチルキノリン-2-イル)ピペラジン-1-イル]ブチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オン、  
3-メチル-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-3H-キナゾリン-4-オン、  
3-エチル-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-3H-キナゾリン-4-オン、  
6-クロロ-3-メチル-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-3H-キナゾリン-4-オン、  
3-メチル-2-[3-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)プロピルチオ]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オン、及び  
3-メチル-2-[3-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)プロピルチオ]-3H-キナゾリン-4-オン  
よりなる群から選ばれるピリミジン誘導体又はそれらの製薬学的に許容されうる塩。

【請求項 13】

請求項 1～12 のいずれかに記載のピリミジン誘導体又はその製薬学的に許容されうる塩を含むことを特徴とする、セロトニン受容体サブタイプ 1A (5-HT<sub>1A</sub>) に対する作動作用を有するセロトニン受容体サブタイプ 3 (5-HT<sub>3</sub>) 拮抗剤。

【請求項 14】

請求項 1～12 のいずれかに記載のピリミジン誘導体又はその製薬学的に許容されうる

塩及び製薬学的に許容されうる担体を含む医薬組成物。

【請求項 15】

請求項 1～12 のいずれかに記載のピリミジン誘導体又はその製薬学的に許容されうる塩を含むことを特徴とする、過敏性腸症候群、不安、腹圧性尿失禁、切迫性尿失禁、うつ病、前立腺癌、統合失調症、頻尿、精神分裂病、過活動性膀胱症候群、精神病、下部尿路症、老人性痴呆症、前立腺肥大症に伴う排尿障害、アルツハイマー病、間質性膀胱炎、嗜癮／禁断症状、慢性前立腺炎、認知障害、急性脳卒中から生じる虚血、ハンチントン病、一過性脳虚血発作、パーキンソン病、頭部もしくは脊髄の外傷、筋萎縮性側索硬化症、胎仔低酸素症、AIDS 痴呆症、非潰瘍性消化不良、網膜疾患などの慢性神経変性疾患、逆流性食道炎、アルコール又はコカインに対する嗜癮、刺激反応性腸症候群、錐体外路障害、無呼吸もしくは無呼吸症、パニック症候群、震戦、短期記憶障害、悪心もしくは嘔吐、アルコール中毒症、癲癇、ニコチン依存症、睡眠障害、薬物嗜癮、疼痛、摂食障害、性的機能不全、外傷性ストレス症、肥満、幼少期自閉症、せき、神経の圧迫による症候群、筋膜症候群、ニューロパシー、テンドミオシス (tendomyosis)、疼痛性ジストロフィー、テンディノシス (tendinosis)、興奮症状 (agitation)、挿入テンドパシー (tendopathy)、攻撃性 (hostility)、滑液包疾患、強迫性障害、関節周囲症 (periarthropathy)、知能促進 (cognition enhancement)、筋内の過負荷症候群、月経前緊張症候群、自律神経失調症、本態性高血圧症、心身症、痙攣、消化性潰瘍、躁病、胃炎、片頭痛、半月損傷、慢性多発性関節炎、関節症外傷、傍腫瘍性症状、局所離断性骨軟骨炎、腫瘍誘導性炎症性疾患、骨壊死、白濁性滲出、関節軟骨腫症、膠原病、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、感染後関節炎、成人呼吸困難症候群 (ARDS)、血清反応陰性脊椎関節炎、気管支炎、脈管炎、じん肺、サルコイドーシス関節症、喉頭痙攣、肺脈管炎、肺肉芽腫、外因性アレルギー性肺炎、慢性疲労症候群又は緑内障の処置剤。

【書類名】明細書

【発明の名称】ピリミジン誘導体

【技術分野】

【0001】

本発明は、新規なピリミジン誘導体又はその塩に関する。本発明の化合物は、セロトニン受容体サブタイプ3（以下、「5-HT<sub>3</sub>」という）拮抗作用及びセロトニン受容体サブタイプ1A（以下、「5-HT<sub>1A</sub>」という）作動作用の両作用を併有しており、過敏性腸症候群（IBS: Irritable Bowel Syndrome; 以下、「IBS」という）等の処置剤として有用である。

【背景技術】

【0002】

IBSは下痢や便秘等の便通異常や腹痛を主症状とする疾患で、腸管の器質的病変を認めない機能的疾患である。IBSは、腸管運動異常、内臓知覚過敏及び心理・社会的因子が相互に関連し合って成立している。

【0003】

腸管には種々のセロトニン受容体サブタイプが存在するが、このうち、5-HT<sub>3</sub>は腸管収縮、腸液分泌、蠕動運動、内容物輸送等に関与している。したがって、IBSによる下痢症状が5-HT<sub>3</sub>拮抗薬によって改善されることがあり、実際に米国において、5-HT<sub>3</sub>拮抗薬であるアロセトロン（alosetron）がIBS治療薬として承認されている。

【0004】

特許文献1及び特許文献2には、オndanセトロン（ondansetron）、アロセトロン（alosetron）、トロピセトロン（tropisetron）、グラニセトロン（granisetron）などの種々の5-HT<sub>3</sub>拮抗薬がIBS治療剤として有用であることが記載されている。また、非特許文献1には、5-HT<sub>3</sub>受容体に対して選択的に親和性（但し、作用としては作動作用）を有するピペラジニルピラジン誘導体が記載されている。

【0005】

一方、IBSには心理的・社会的因子も関与していることから、抗不安薬がIBSの治療において何らかの有用性を示す可能性もあり、この可能性を拠り所にして、ベンゾジアゼピン系の抗不安薬がIBSを治療するために用いられる場合もある。最近、より副作用の少ない非ベンゾジアゼピン系化合物を含むセロトニン作動性の抗不安薬が開発され、それらの化合物のIBS治療における有用性が期待されている。

【0006】

我が国においては、5-HT<sub>1A</sub>作動薬であるタンドスピロン（tandospirone）がストレス性消化性潰瘍等を適応症として上市されている。しかしながら、該化合物はIBSの適応症を有していない。

【0007】

非特許文献2及び非特許文献3には、5-HT<sub>1A</sub>受容体に対して選択的に親和性を有するピリミジノン誘導体が開示されており、5-HT<sub>1A</sub>受容体への選択性が $\alpha_1$ 受容体に対する選択性との比較において検討されている。

【0008】

上記のように、現在、多数の5-HT<sub>3</sub>拮抗薬及び5-HT<sub>1A</sub>作動薬が開発又は上市されているが、5-HT<sub>3</sub>拮抗薬又は5-HT<sub>1A</sub>作動薬は、いずれも、作用が一方方向性であるため、複数の成因を有するIBSに対して十分な治療効果を発揮するまでには至っていない。

【0009】

非特許文献4には、5-HT<sub>1A</sub>及び5-HT<sub>3</sub>の両受容体に対して親和性を有するベンズイミダゾール-アリルピペラジン誘導体が開示されている。しかしながら、この文献には、該誘導体の神経系に対する作用について記載されているのみで、IBSに対する作



用については何ら記載されていない。

【特許文献1】PCT国際公開WO 99/17755パンフレット

【特許文献2】米国特許第6,284,770号明細書

【非特許文献1】J. Med. Chem., 42, 4362-4379 (1999)

【非特許文献2】J. Med. Chem., 40, 574-585 (1997)

【非特許文献3】Eur. J. Med. Chem., 35, 677-689 (2000)

【非特許文献4】Bioorg. Med. Chem. Lett., 13, 3177-3180 (2003)

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0010】

本発明の主たる目的は、5-HT<sub>1A</sub>作動作用及び5-HT<sub>3</sub>拮抗作用の両作用を併有する新規なピリミジン誘導体を提供することである。

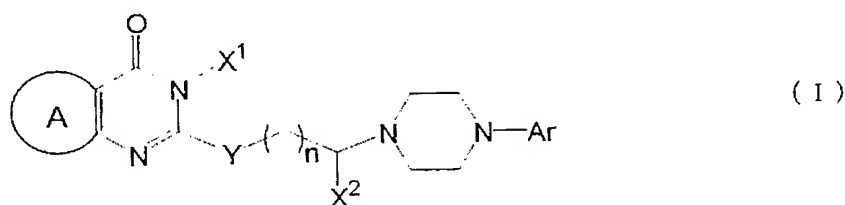
【課題を解決するための手段】

【0011】

本発明によれば、式(I)

【0012】

【化1】



【0013】

式中、

A環は炭素環式環又は複素環式環を表し、

X<sup>1</sup>は低級アルキル基、置換もしくは未置換のフェニル基又はフェニル低級アルキル基を表し、

X<sup>2</sup>は水素原子又は低級アルキル基を表し、

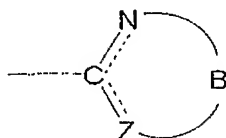
Yは直接結合又はイオウ原子もしくは窒素原子を表し、

nは0～4の整数を表し、

Arは場合によりハロゲン原子、低級アルキル基、ヒドロキシル基、低級アルコキシ基又はフェニル基で置換されていてもよい下記式

【0014】

【化2】



【0015】

の基を表し、

ここで、Zは炭素原子、酸素原子又はイオウ原子を表し、Bは上記式の基の残りの部分と一緒に縮合環を形成していてもよい単環式又は多環式の含窒素複素環式基を完成するのに必要な残基を表し、点線はそこに結合が存在していてもよいことを表す、で示されるピリミジン誘導体又はその製薬学的に許容されうる塩が提供される。

## 【0016】

また、本発明によれば、式 (I) のピリミジン誘導体又はその製薬学的に許容されうる塩を含むことを特徴とする、5-HT<sub>1A</sub> に対する作動作用を有する 5-HT<sub>3</sub> 拮抗剤が提供される。

## 【0017】

本明細書において、「低級」なる語は、この語が付された基の炭素原子数が6個以下、好ましくは4個以下であることを意味する。

## 【0018】

しかして、「低級アルキル基」としては、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル基等を挙げることができ、中でも、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル及びn-ブチル基が好ましい。また、「低級アルコキシ基」としては、例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブチルオキシ、sec-ブチルオキシ、n-ペンチルオキシ、n-ヘキシルオキシ基等を挙げることができ、中でも、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ及びn-ブトキシ基が好ましい。

## 【0019】

X<sup>1</sup> の定義における「置換もしくは未置換のフェニル基」のフェニル基上の置換基としては、例えば、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基等を挙げることができ、中でも、低級アルコキシ基が好適である。また、X<sup>1</sup> の定義における「フェニル低級アルキル基」は、フェニル基で置換された前記のような低級アルキル基を意味し、例えば、ベンジル、フェニルエチル、フェニルプロピル、フェニルブチル基等を挙げることができる。その中でも特に、ベンジル基が好適である。

## 【0020】

また、「ハロゲン原子」には、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素原子が包含され、中でも、フッ素、塩素及び臭素原子が好ましい。

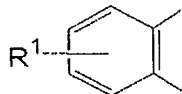
## 【0021】

前記式 (I) において、A環が炭素環式環を表す場合、該炭素環式環として好適なものとしては、例えば、下記式 i) ~ iv)

## 【0022】

## 【化3】

i)



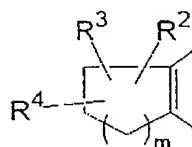
## 【0023】

ここで、R<sup>1</sup> は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロゲン化低級アルキル基、低級アルコキシ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、フェニル基、アミノ基、ヒドラジノ基又はニトロ基を表す、

## 【0024】

## 【化4】

ii)



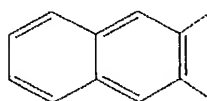
## 【0025】

ここで、 $R^2$ 、 $R^3$  及び  $R^4$  はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、フェニル基又はヒドロキシル基を表すか、或いは  $R^2$ 、 $R^3$  及び  $R^4$  のうちの2つは一緒になってオキシ基又は低級アルキレンジオキシ基を表し、 $m$  は 1 ~ 3 の整数を表す、

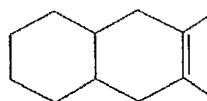
## 【0026】

## 【化5】

iii)



iv)



## 【0027】

などの環を挙げることができる。

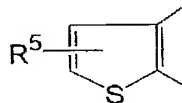
## 【0028】

また、A環が複素環式環を表す場合、該複素環式環は、単環でもよく又は他の環と縮合して縮合環を形成していてもよく、その好適なものとしては、例えば、下記式 v) ~ x v)

## 【0029】

## 【化6】

v)



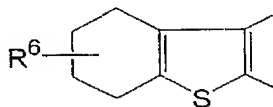
## 【0030】

ここで、 $R^5$  は水素原子、低級アルキル基、カルボキシル基又は低級アルコキシカルボニル基を表す、

## 【0031】

## 【化7】

vi)



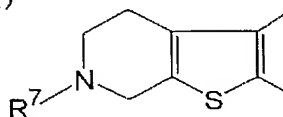
## 【0032】

ここで、 $R^6$  は水素原子又は低級アルキル基を表す、

## 【0033】

## 【化8】

vii)



## 【0034】

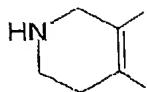
ここで、 $R^7$  は水素原子、低級アルキル基、低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボ

ニル基又はフェニル低級アルコキシカルボニル基を表す、

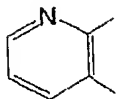
【0035】

【化9】

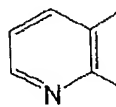
viii)



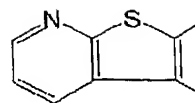
ix)



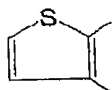
x)



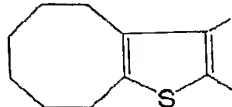
xi)



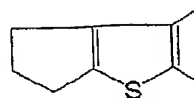
xii)



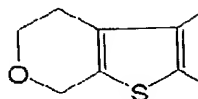
xiii)



xiv)



xv)



【0036】

などの環を挙げることができる。これらのうち、A環が式 i) 又は ii) の環を表す場合が好ましく、そして、A環が式 ii) の環を表す場合が特に好適である。

【0037】

前記のA環の定義において、「ハロゲン化低級アルキル基」は、低級アルキル基の水素原子の少なくとも1個もしくはすべてがハロゲン原子で置換された基を意味し、例えば、クロロメチル、2-ブロモエチル、3-フルオロ-n-プロピル、4-ヨードイソペンチル、ジクロロメチル、1,2-ジブロモエチル、トリフルオロメチル、2,2,2-トリクロロエチル基等を挙げることができ、中でも特に、クロロメチル及びトリフルオロメチル基が好適である。

【0038】

A環の定義における「低級アルコキシカルボニル基」は、低級アルコキシ-CO-基であって、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル基等を挙げることができ、中でも特に、メトキシカルボニル及びエトキシカルボニル基が好適である。

【0039】

A環の定義における「低級アルキレンジオキシ基」としては、例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、トリメチレンジオキシ基等を挙げることができ、特に、エチレンジオキシ基が好ましい。

【0040】

A環の定義における「低級アルカノイル基」は、低級アルキル-CO-基であって、例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル基等を挙げることができ、中でも、アセチル及びプロピオニル基が好ましい。

【0041】

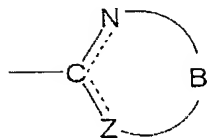
A環の定義における「フェニル低級アルコキシカルボニル基」は、フェニル基で置換された上記のような低級アルコキシカルボニル基であって、例えば、ベンジルオキシカルボニル、1-フェニルエトキシカルボニル、2-フェニルエトキシカルボニル、3-フェニル-n-プロポキシカルボニル、1-ベンジルエトキシカルボニル、1-ベンジル-1-メチルエトキシカルボニル基等を挙げることができ、中でも特に、ベンジルオキシカルボニル、2-フェニルエトキシカルボニル及び3-フェニル-n-プロポキシカルボニル基が好適である。

【0042】

前記式 (I) において、A r に対して定義された式

【0 0 4 3】

【化 1 0】

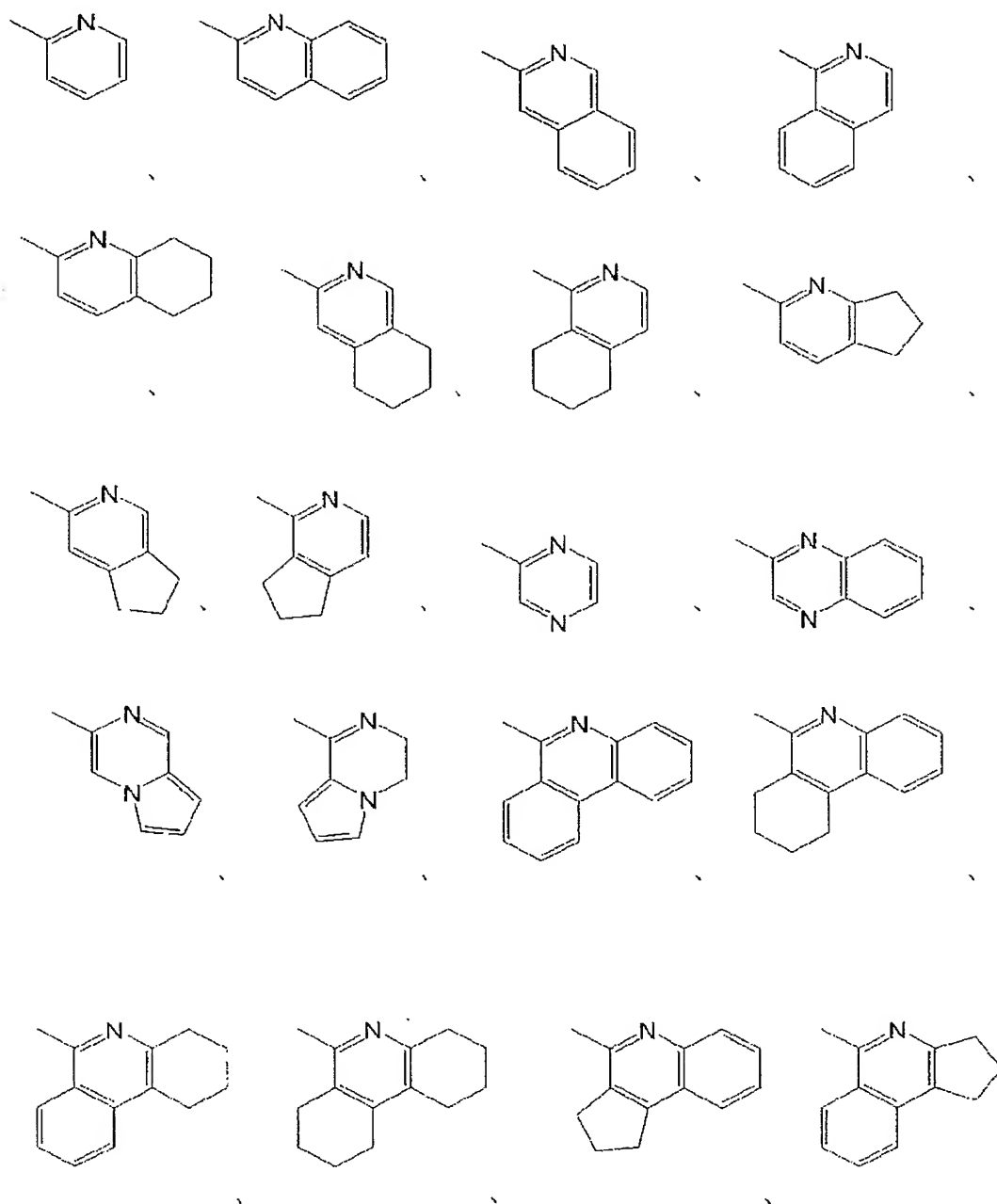


【0 0 4 4】

ここで、Z 及び B は前記の意味を有する、  
の基には、場合によりハロゲン原子、低級アルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ  
基又はフェニル基で置換されていてもよい単環式又は多環式の含窒素複素環式基が包含さ  
れる。ここで、含窒素複素環式基の骨格部分としては、例えば、下記式

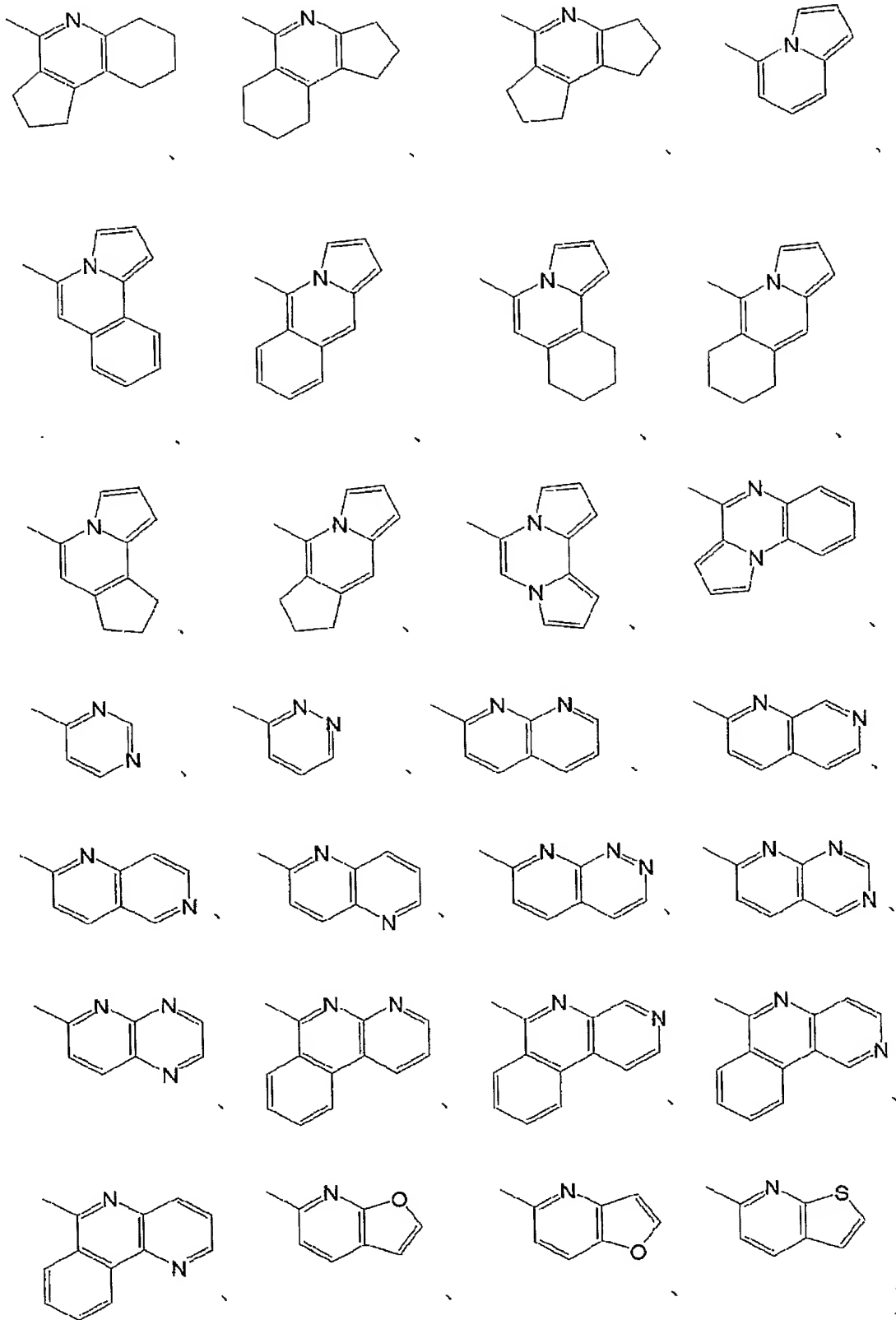
【0 0 4 5】

【化 11】



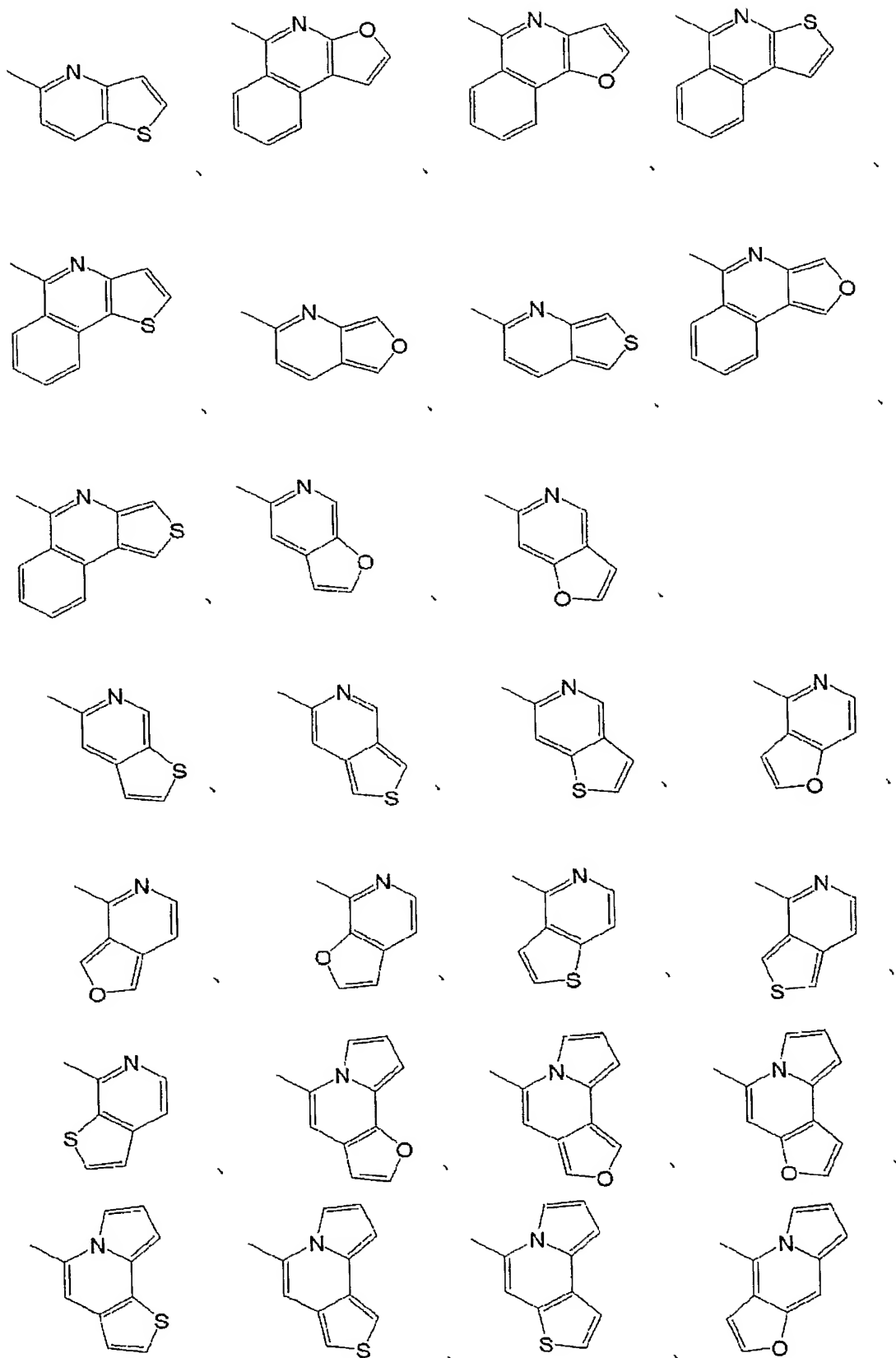
【0046】

## 【化12】



## 【0047】

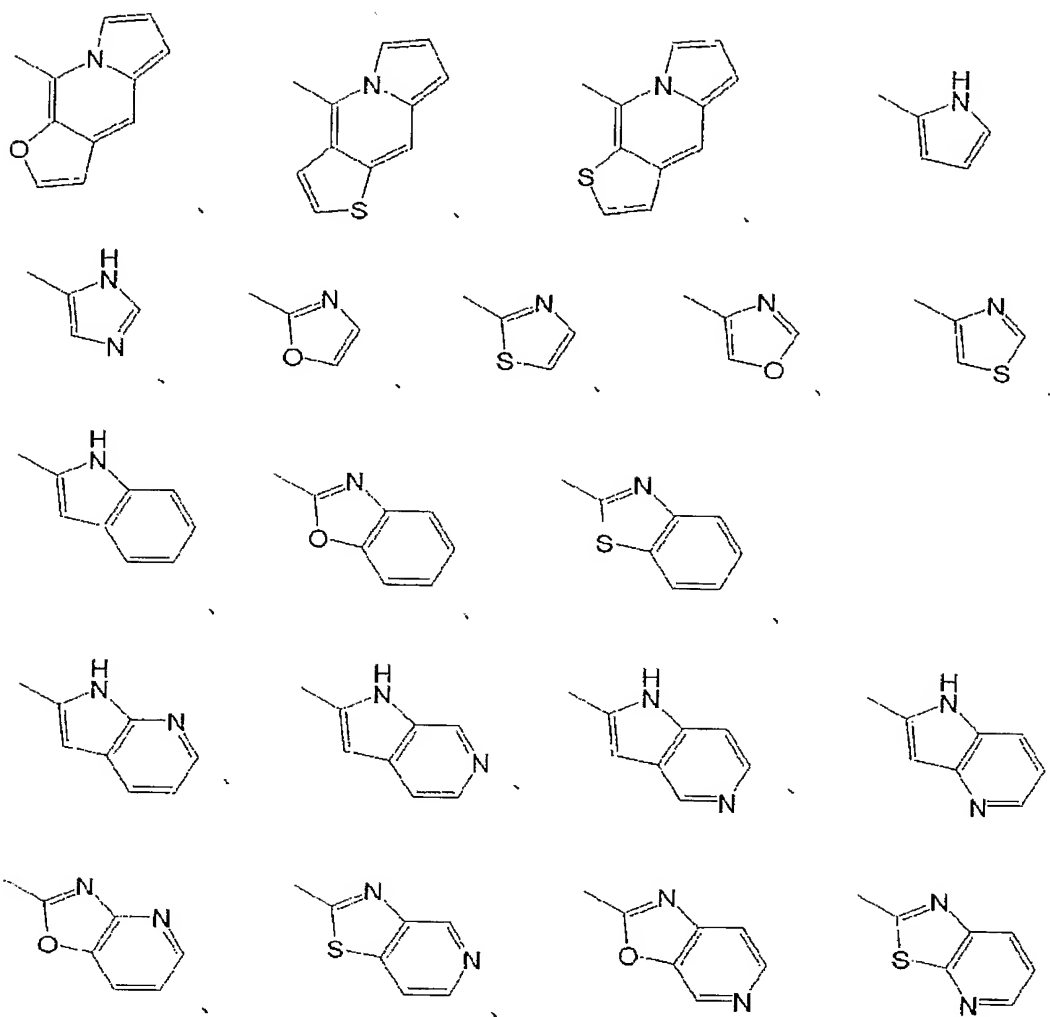
【化 13】



【0048】



## 【化14】

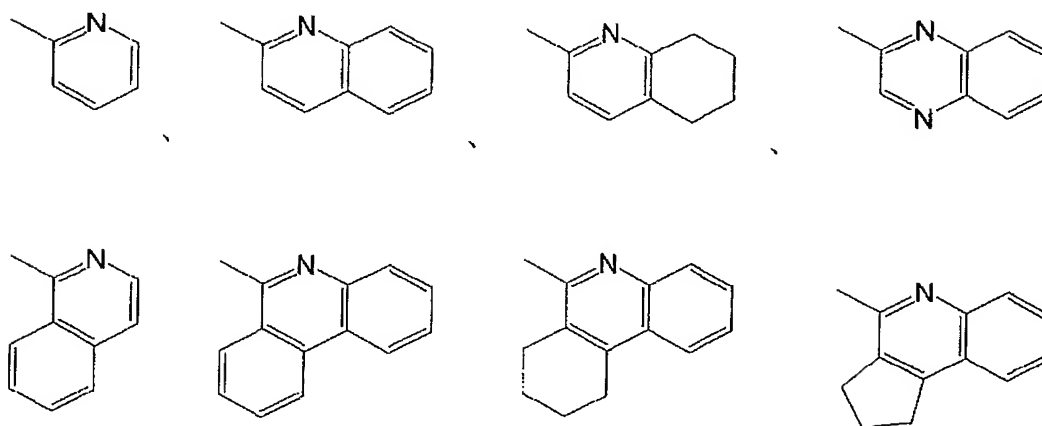


## 【0049】

などで示される基を挙げることができ、中でも特に、下記式

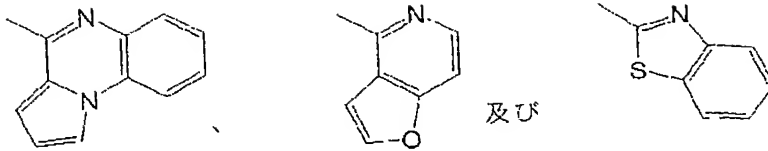
## 【0050】

## 【化15】



## 【0051】

## 【化16】



及び

## 【0052】

で示される基が好適である。

## 【0053】

本発明において好ましい一群の化合物は、A環が前記式 i) 又は ii) の環を表す場合の式 (I) の化合物であり、中でも A環が式 ii) の環を表す場合の式 (I) の化合物がより好ましく、さらに、A環が式 ii) の環を表し且つ m が 2 を表す場合及び/又は  $R^2$ 、 $R^3$  及び  $R^4$  がともに水素原子を表す場合の式 (I) の化合物が特に好適である。

## 【0054】

本発明において好ましい別の一群の化合物は、 $X^1$  が低級アルキル基を表す場合の式 (I) の化合物であり、中でも、 $X^1$  がメチル又はエチル基を表す場合の式 (I) の化合物が特に好適である。また、本発明において好ましい別の一群の化合物は、 $X^2$  が水素原子を表す場合の式 (I) の化合物である。

## 【0055】

本発明において好ましい更に別の一群の化合物は、Y が直接結合である場合の式 (I) の化合物である。

## 【0056】

本発明において好ましい更に別の一群の化合物は、n が 2 又は 3 を表す場合の式 (I) の化合物である。

## 【0057】

本発明において好ましい更に別の一群の化合物は、Ar が場合によりハロゲン原子、低級アルキル基、ヒドロキシル基、低級アルコキシ基又はフェニル基で置換されていてもよいキノリル基を表す場合の式 (I) の化合物であり、中でも、Ar が場合によりハロゲン原子、低級アルキル基、ヒドロキシル基、低級アルコキシ基又はフェニル基で置換されていてもよいキノリン-2-イル基を表す場合の式 (I) の化合物が特に好ましい。

## 【0058】

本発明により提供される前記式 (I) の化合物の代表例としては、後記実施例に掲げるものの他に次のものを挙げることができる。

## 【0059】

3, 5-ジメチル-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オン、  
 3, 7-ジメチル-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オン、  
 3, 8-ジメチル-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オン、  
 3-メチル-2-[4-[4-(5-メチルキノリン-2-イル)ピペラジン-1-イル]ブチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オン、  
 3-メチル-2-[4-[4-(6-メチルキノリン-2-イル)ピペラジン-1-イル]ブチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オン、  
 3-メチル-2-[4-[4-(7-メチルキノリン-2-イル)ピペラジン-1-イル]ブチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オン、  
 2-[4-[4-(6-ブromoキノリン-2-イル)ピペラジン-1-イル]ブチル]-3-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オン、

- 2-[4-[4-(6-クロロキノリン-2-イル) ピペラジン-1-イル] ブチル]  
-3-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オン、
- 2-[4-[4-(6-ヒドロキシキノリン-2-イル) ピペラジン-1-イル] ブチル]  
-3-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オン、
- 2-[4-[4-(3-ヒドロキシキノリン-2-イル) ピペラジン-1-イル] ブチル]  
-3-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オン、
- 6-メトキシ-3-メチル-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル) ブチル]  
-3H-キナゾリン-4-オン、
- 6-メトキシ-3-メチル-2-[4-[4-(4-メチルキノリン-2-イル) ピペラジン-1-イル] ブチル]  
-3H-キナゾリン-4-オン、
- 2-[4-[4-(4-クロロキノリン-2-イル) ピペラジン-1-イル] ブチル]  
-6-メトキシ-3-メチル-3H-キナゾリン-4-オン、
- 3-エチル-6-メトキシ-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル) ブチル]  
-3H-キナゾリン-4-オン、
- 3, 6-ジメチル-2-[3-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル) プロピルチオ]  
-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オン、
- 3-エチル-6-メチル-2-[3-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル) プロピルチオ]  
-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オン、
- 3-エチル-6-メチル-2-{3-[4-(5-メチルキノリン-2-イル) ピペラジン-1-イル] プロピルチオ}  
-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オン、
- 2-[3-[4-(4-クロロキノリン-2-イル) ピペラジン-1-イル] プロピルチオ]  
-3, 6-ジメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オン、
- 3, 6-ジメチル-2-[3-[4-(4-メチルキノリン-2-イル) ピペラジン-1-イル] ブチルチオ]  
-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オン、
- 3, 6-ジメチル-2-[3-(4-キノリン-2-イル) プロピルアミノ]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オン、
- 3, 6-ジメチル-2-[3-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル) ブチルアミノ]  
-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オン、
- 2-[3-[4-(4-クロロキノリン-2-イル) ピペラジン-1-イル] ブチルアミノ]  
-3, 6-ジメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オン、
- 3, 6-ジメチル-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル) ブチル]  
-3H-キナゾリン-4-オン、
- 2-[4-[4-(4-クロロキノリン-2-イル) ピペラジン-1-イル] ブチル]  
-3-エチル-6-メチル-3H-キナゾリン-4-オン、
- 3-メチル-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル) ペンチル]  
-3H-キナゾリン-4-オン、
- 6-メトキシ-3-メチル-2-[3-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル) プロピルチオ]  
-3H-キナゾリン-4-オン、
- 3-エチル-6-メトキシ-2-[3-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル) ブチルチオ]  
-3H-キナゾリン-4-オン、
- 3-ベンジル-2-[3-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル) ブチルアミノ]  
-3H-キナゾリン-4-オン、
- 6, 7-ジクロロ-3-メチル-2-[3-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル) ブチルアミノ]  
-3H-キナゾリン-4-オン、
- 3, 5, 6-トリメチル-2-[3-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル) ブチルアミノ]  
-3H-チエノ [2, 3-d] ピリミジン-4-オン、

3-エチル-5, 6-ジメチル-2-[3-[4-(4-メチルキノリン-2-イル)ピペラジン-1-イル]ブチルチオ]-3H-チエノ[2, 3-d]ピリミジン-4-オン、

2-[4-(4-ベンゾチアゾール-2-イルピペラジン-1-イル)ペンチル]-3-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オン、

2-[4-(4-ベンゾチアゾール-2-イルピペラジン-1-イル)ペンチル]-3-エチル-6-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オン、

2-[3-(4-ベンゾチアゾール-2-イルピペラジン-1-イル)ブチルチオ]-3-エチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オン、

2-[4-(4-ベンゾチアゾール-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-6-クロロ-3-メチル-3H-キナゾリン-4-オン、

2-[3-(4-ベンゾチアゾール-2-イルピペラジン-1-イル)ブチルチオ]-3-メチル-3H-キナゾリン-4-オン等。

#### 【0060】

本発明の式(I)の化合物は、また、場合により塩の形態で存在することができ、その塩としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸との塩；酢酸、蓚酸、クエン酸、乳酸、酒石酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸との塩等が挙げられ、中でも製薬学的に許容されうる塩が好ましい。

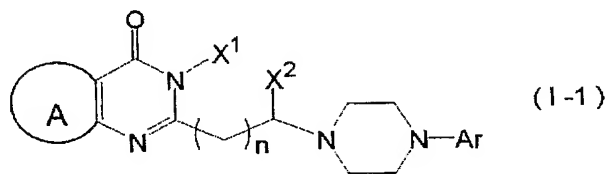
#### 【0061】

本発明によれば、前記式(I)の化合物は、Yの種類に応じて、例えば、以下の(a)～(c)に述べるいずれかの方法によって製造することができる。

方法(a)：Yが直接結合である場合の式(I)の化合物、すなわち、下記式

#### 【0062】

#### 【化17】

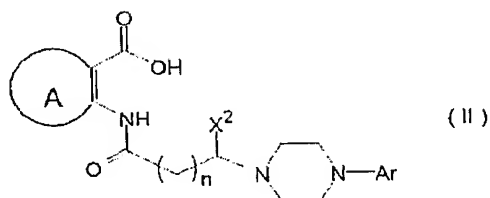


#### 【0063】

式中、A環、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、n及びArは前記の意味を有する、  
で示されるピリミジン誘導体は、式

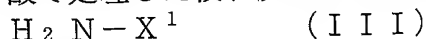
#### 【0064】

#### 【化18】



#### 【0065】

式中、A環、n、X<sup>2</sup>及びArは前記の意味を有する、  
の化合物を無水酢酸で処理した後、反応生成物を単離することなく、続いて式

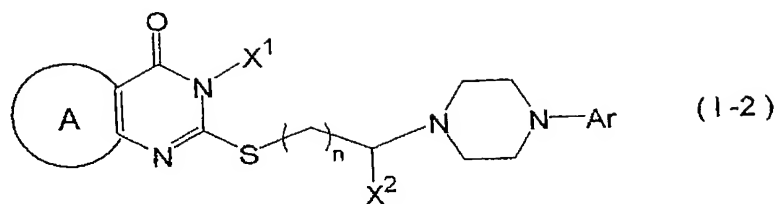


式中、X<sup>1</sup>は前記の意味を有する、  
の化合物と反応させることにより製造することができる。

方法(b)：Yがイオウ原子を表す場合の式(I)の化合物、すなわち下記式

【0066】

【化19】

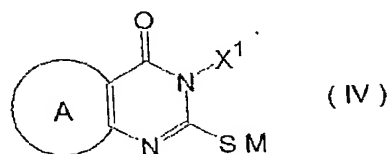


【0067】

式中、A環、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、n及びArは前記の意味を有する、  
で示されるピリミジン誘導体は、式

【0068】

【化20】

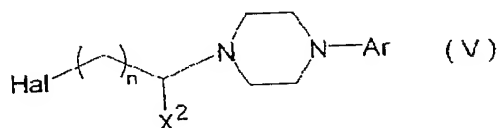


【0069】

式中、A環及びX<sup>1</sup>は前記の意味を有し、Mはアルカリ金属又はアルカリ土類金属を表し、  
、SMはイオン原子が当該金属塩となっていることを表す、  
の化合物を、式

【0070】

【化21】



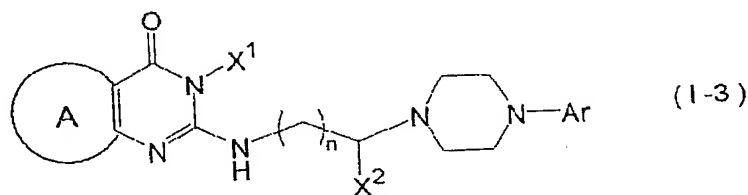
【0071】

式中、n、X<sup>2</sup>及びArは前記の意味を有し、Halはハロゲン原子を表す、  
の化合物と反応させることにより製造することができる。

方法(c): Yが窒素原子を表す場合の式(I)の化合物、すなわち下記式

【0072】

【化22】

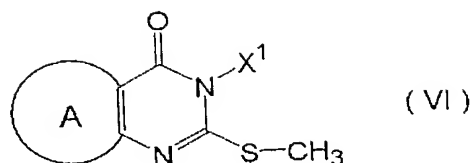


【0073】

式中、A環、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、n及びArは前記の意味を有する、  
で示されるピリミジン誘導体は、式

【0074】

## 【化23】

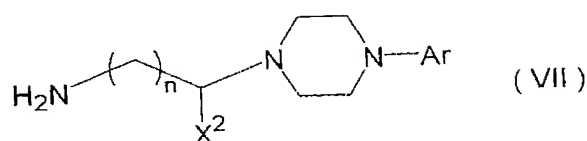


## 【0075】

式中、A環及びX<sup>1</sup>は前記の意味を有する、  
の化合物を、式

## 【0076】

## 【化24】



## 【0077】

式中、n、X<sup>2</sup>及びArは前記の意味を有する、  
の化合物と反応させることにより製造することができる。

## 【0078】

前記方法(a)における式(II)の化合物の無水酢酸による処理は、一般に、式(II)の化合物1モルあたり無水酢酸を1~10モル、好ましくは1.3~5モル程度用いて、不活性有機溶媒、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等のアミド類；メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類；テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類等の中で、0℃乃至反応混合物の還流温度、好ましくは室温乃至反応混合物の還流温度の範囲内の温度で行うことができる。

## 【0079】

次いで反応混合物に式(III)の化合物を加えて、0℃乃至反応混合物の還流温度の範囲内の温度で反応させることにより、目的とする式(I-1)の化合物を得ることができる。

## 【0080】

式(II)の化合物に対する式(III)の化合物の使用割合は特に制限されるものではないが、一般には、式(II)の化合物1モルあたり、式(III)の化合物を少なくとも1モル、好ましくは1.2~10モル、さらに好ましくは1.3~5モルの範囲内で用いることが好ましい。

## 【0081】

また、前記方法(b)における式(IV)の化合物と式(V)の化合物との反応は、一般に、不活性有機溶媒、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等のアミド類；メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類；テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類；ピリジン等の有機塩基類等の中で、必要に応じて、水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、カリウムブトキシド、炭酸カリウム、水酸化カリウム等のアルカリ類、又はトリエチルアミン、2,6-ジ-tert-ブチル-4-メチルピリジン等の有機塩基類の存在下に、-20℃乃至反応混合物の還流温度、好ましくは0℃~60℃の範囲内の温度で行うことができる。

## 【0082】

式(IV)の化合物に対する式(V)の化合物の使用割合は特に制限されるものではないが、一般には、式(IV)の化合物1モルあたり、式(V)の化合物を少なくとも1モ

ル、好ましくは1. 1～5モル、さらに好ましくは1. 2～2モルの範囲内で用いることができる。また、上記アルカリ類又は有機塩基類は式(I V)の化合物1モルあたり1. 2～10モルの範囲内で用いるのが適当である。

## 【0083】

さらに、前記方法(c)における式(V I)の化合物と式(V I I)の化合物との反応は、一般に、ピリジン中にて、反応混合物の還流温度に加熱、還流することにより行うことができる。

## 【0084】

式(V I)の化合物に対する式(V I I)の化合物の使用割合は特に制限されるものではないが、一般には、式(V I)の化合物1モルあたり、式(V I I)の化合物を少なくとも1モル、好ましくは1. 1～5モル、さらに好ましくは1. 2～2モルの範囲内で用いることができる。

## 【0085】

かくして、本発明が目的とする前記式(I-1)、(I-2)又は(I-3)の化合物、すなわち、式(I)の化合物が生成する。

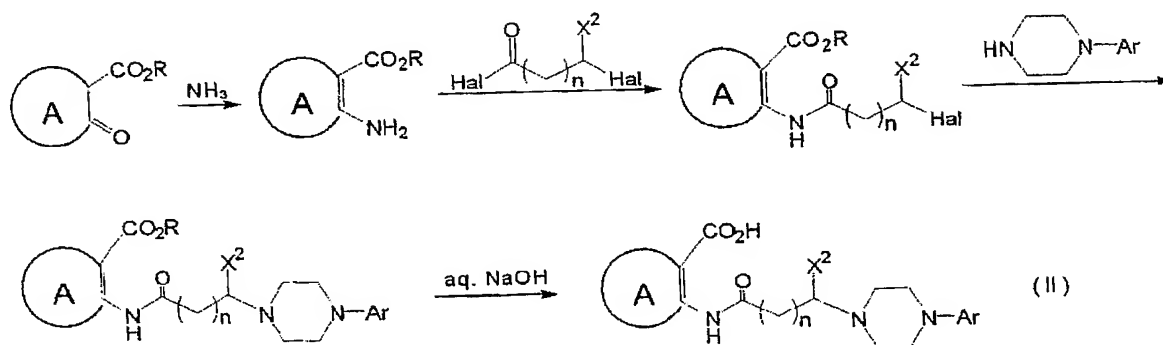
## 【0086】

前記方法(a)において、出発原料として使用される前記式(I I)の化合物は、それ自体既知の合成方法、例えば、下記反応式1に示すルートに従って容易に合成することができる。なお、反応式1における反応条件等の詳細については、後記実施例1のステップ1-A～Dを参照されたい。

## 反応式1:

## 【0087】

## 【化25】



## 【0088】

上記各式中、A環、 $X^2$ 、 $n$ 、Hal及びArは前記の意味を有し、Rは低級アルキル基を表す。

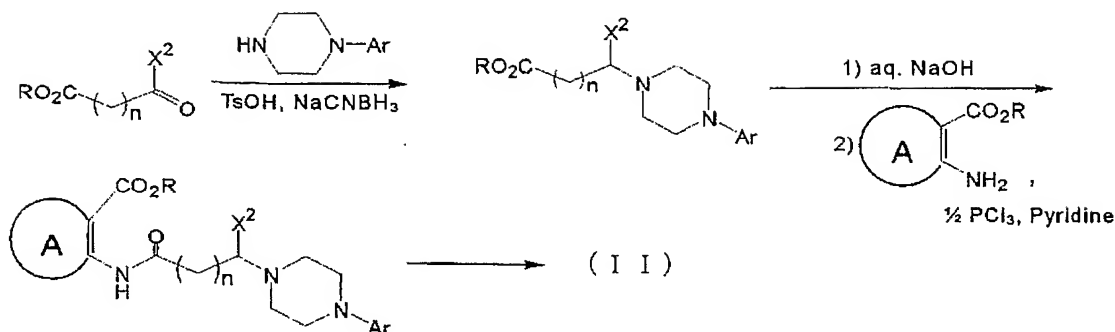
## 【0089】

また、前記方法(a)において、出発原料として使用される前記式(I I)の化合物は、下記反応式2に示すルートに従っても合成することができる。なお、反応式2における反応条件等の詳細については、後記実施例14を参照されたい。

## 反応式2:

## 【0090】

## 【化26】



## 【0091】

上記各式中、A環、X<sup>2</sup>、n、Ar及びRは前記の意味を有する。

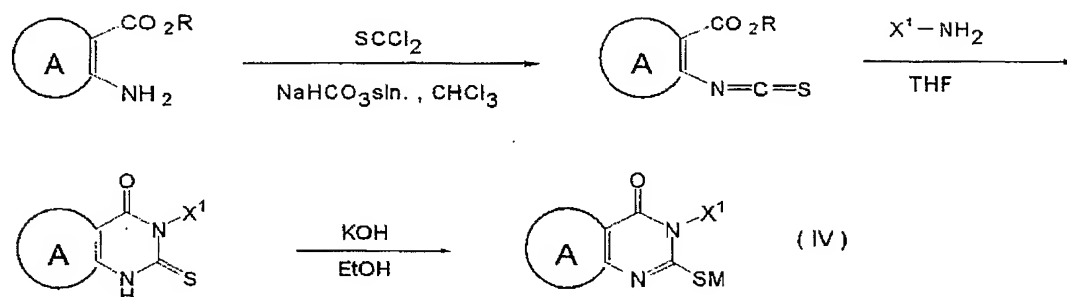
## 【0092】

前記方法(b)において、出発原料として使用される前記式(I V)の化合物は、それ自体既知の合成方法に準じて、例えば、参考文献：J. Med. Chem., 40, 574-585 (1997)に記載の方法に準じて、下記反応式3に示すルートに従って合成することができる。

反応式3：

## 【0093】

## 【化27】



## 【0094】

上記各式中、A環、X<sup>1</sup>、R及びMは前記の意味を有する。

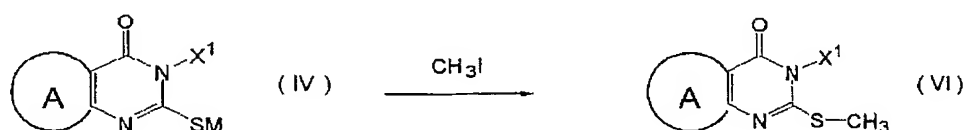
## 【0095】

前記方法(c)において、出発原料として使用される前記式(V I)の化合物は、例えば、下記反応式4に示すルートに従い、前記式(I V)の化合物をメチル化することにより合成することができる。なお、反応式4における反応条件等の詳細については、後記実施例29のステップ29-Aを参照されたい。

反応式4：

## 【0096】

## 【化28】



## 【0097】

上記各式中、A環、X<sup>1</sup>及びMは前記の意味を有する。



## 【0098】

以上に述べた方法に従い製造される本発明の式 (I) の化合物は、それ自体既知の手段、例えば、再結晶、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー等の方法により、反応混合物から単離、精製することができる。

## 【発明の効果】

## 【0099】

本発明の式 (I) で示されるピリミジン誘導体又はその製薬学的に許容されうる塩は、5-HT<sub>1A</sub> 作動作用及び 5-HT<sub>3</sub> 拮抗作用の両作用を併有しており、ヒト、その他の哺乳動物において 5-HT<sub>1A</sub> 及び／又は 5-HT<sub>3</sub> 受容体が関与する各種の疾患、例えば、過敏性腸症候群、不安、腹圧性尿失禁、切迫性尿失禁、うつ病、前立腺癌、統合失調症、頻尿、精神分裂病、過活動性膀胱症候群、精神病、下部尿路症、老人性痴呆症、前立腺肥大症に伴う排尿障害、アルツハイマー病、間質性膀胱炎、嗜癖／禁断症状、慢性前立腺炎、認知障害、急性脳卒中から生じる虚血、ハンチントン病、一過性脳虚血発作、パーキンソン病、頭部又は脊髄の外傷、筋萎縮性側索硬化症、胎仔低酸素症、AIDS 痴呆症、非潰瘍性消化不良、網膜疾患などの慢性神経変性疾患、逆流性食道炎、アルコール又はコカインに対する嗜癖、刺激反応性腸症候群、錐体外路障害、無呼吸又は無呼吸症、パニック症候群、震戦、短期記憶障害、悪心又は嘔吐、アルコール中毒症、癲癇、ニコチン依存症、睡眠障害、薬物嗜癖、疼痛、摂食障害、性的機能不全、外傷性ストレス症、肥満、幼少期自閉症、せき、神経の圧迫による症候群、筋膜症候群、ニューロパシー、テンドミオシス (tendomyosis)、疼痛性ジストロフィー、テンディノーシス (tendinosis)、興奮症状 (agitation)、挿入テンドパシー (tendopathy)、攻撃性 (hostility)、滑液包疾患、強迫性障害、関節周囲症 (periarthropathy)、知能促進 (cognition enhancement)、筋内の過負荷症候群、月経前緊張症候群、自律神経失調症、本態性高血圧症、心身症、痙攣、消化性潰瘍、躁病、胃炎、片頭痛、半月損傷、慢性多発性関節炎、関節症外傷、傍腫瘍性症状、局所離断性骨軟骨炎、腫瘍誘導性炎症性疾患、骨壊死、白濁性滲出、関節軟骨腫症、膠原病、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、感染後関節炎、成人呼吸困難症候群 (ARDS)、血清反応陰性脊椎関節炎、気管支炎、脈管炎、じん肺、サルコイドーシス関節症、喉頭痙攣、肺脈管炎、肺肉芽腫、外因性アレルギー性肺炎、慢性疲労症候群、緑内障等の治療、処置等のために有効である。

## 【0100】

本発明の式 (I) の化合物がもつ 5-HT<sub>1A</sub> 作動作用及び 5-HT<sub>3</sub> 拮抗作用は、以下に述べる実験によって示すことができる。

(1) ヒト 5-HT<sub>1A</sub> 受容体に対する化合物の親和性の測定 (インビトロ) :

ヒト 5-HT<sub>1A</sub> 受容体を発現させた CHO 細胞膜標本 (パーキンエルマー (Perkin Elmer) より購入) 0.25 mL (約 50 ユニット) を 24.75 mL のインキュベーションバッファー A 液 (50 mmol/L の Tris-塩酸、10 mmol/L の硫酸マグネシウム、0.5 mmol/L の EDTA 及び 0.1% アスコルビン酸の混合物の水溶液を、1 N-水酸化ナトリウム水溶液を用いて 27℃ において pH 7.4 に調整したもの) に加え、膜標本懸濁液 A 液とした。また、各被検化合物を 270 µmol/L の DMSO 溶液とした後、インキュベーションバッファー A 液を用いて所定の濃度まで希釈し、化合物溶液とした。

## 【0101】

ポリプロピレン製チューブに、[<sup>3</sup>H] 8-OH-DPAT (8-ヒドロキシ-2-(ジ-N-プロピルアミノ) テトラリン; 第一化学薬品株式会社より購入) のインキュベーションバッファー A 溶液 20 µL (ただし、反応混合物中の [<sup>3</sup>H] 8-OH-DPAT の濃度が 0.25 nmol/L となるように、[<sup>3</sup>H] 8-OH-DPAT の濃度を調整) 及び 20 µL の化合物溶液を入れ、さらに膜標本懸濁液 A 液 500 µL を加えて、27℃ で 60 分間インキュベーションした。Brandel cell harvester を用いて、インキュベーションバッファー A 液に 0.3% 濃度となるようにポリエチレン

イミンを加えた溶液に前もって浸しておいたGF/Cフィルターで急速にフィルトレーションすることにより反応を停止させた後、4℃に冷却した50mmol/LのTris-塩酸約5mLを用いてフィルターを洗浄し、再度、同様の操作によりフィルターを洗浄した。

#### 【0102】

フィルターに残存する放射活性を液体シンチレーションカウンター（Aloka社製、LSC-5100）で測定した。0.25nmol/Lの濃度における $[^3\text{H}]$ 8-OH-DPATの5-HT<sub>1A</sub>受容体への結合に対する各被検化合物の抑制率（%）、すなわち、5-HT<sub>1A</sub>受容体に対する各被検化合物の親和性は以下の式により算出することができる。なお、非特異結合の割合は10μmol/Lの濃度の8-OH-DPATを用いた場合の放射活性を測定することにより算出し、それをもって各被検化合物の測定値を修正した。

#### 【0103】

##### 【数1】

$$\left[ 1 - \frac{\text{各被検化合物を用いた場合の放射活性}}{\text{対照実験における放射活性}} \times 100 \right]$$

#### 【0104】

##### (2) ヒト5-HT<sub>3</sub>受容体に対する化合物の親和性の測定（インビトロ）:

ヒト5-HT<sub>3</sub>受容体を発現させたHEK-293細胞膜標本（バイオリンクス株式会社より購入）0.05mL（約50マイクロアッセイ）を24.95mLのインキュベーションバッファーB液（50mmol/LのTris-塩酸、5mmol/Lの塩化マグネシウム及び1mmol/LのEDTAの混合物の水溶液を1N-水酸化ナトリウム水溶液を用いて25℃においてpH7.5に調整したもの）に加えてホモジナイズし、膜標本懸濁液B液とした。また、各被検化合物を270μmol/LのDMSO溶液とした後、インキュベーションバッファーB液を用いて所定の濃度まで希釈し、化合物溶液とした。

#### 【0105】

ポリプロピレン製チューブに、 $[^3\text{H}]$ BRL-43694（第一化学薬品株式会社より購入）のインキュベーションバッファーB溶液20μL（ただし、反応混合物中の $[^3\text{H}]$ BRL-43694の濃度が0.5nmol/Lとなるように、 $[^3\text{H}]$ BRL-43694の濃度をあらかじめ調整する。）及び20μLの化合物溶液を入れ、さらに膜標本懸濁液B液500μLを加えて、25℃で60分間インキュベーションした。Brandel cell harvesterを用いて、インキュベーションバッファーB液に0.5%濃度となるようにポリエチレンイミンを加えた溶液に前もって浸しておいたGF/Bフィルターで急速にフィルトレーションすることにより反応を停止させた後、4℃に冷却した50mmol/LのTris-塩酸約5mLを用いてフィルターを洗浄し、再度、同様の操作によりフィルターを洗浄した。

#### 【0106】

フィルターに残存する放射活性を液体シンチレーションカウンター（Aloka社製、LSC-5100）で測定した。0.5nmol/Lの濃度における $[^3\text{H}]$ BRL-43694の5-HT<sub>3</sub>受容体への結合に対する各被検化合物の抑制率（%）、すなわち、5-HT<sub>3</sub>受容体に対する各被検化合物の親和性は以下の式により算出することができる。なお、非特異結合の割合は10μmol/Lの濃度のトロピセトロン（tropisetron: ICS205-930）を用いた場合の放射活性を測定することにより算出し、それをもって各被検化合物の測定値を修正した。

#### 【0107】

【数 2】

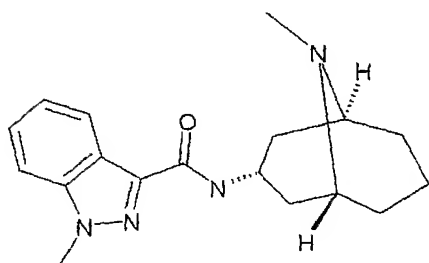
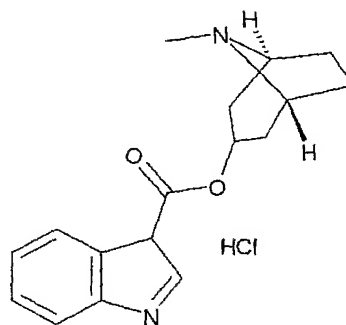
$$\left[ 1 - \frac{\text{各被検化合物を用いた場合の放射活性}}{\text{対照実験における放射活性}} \times 100 \right]$$

【0108】

5-HT<sub>1A</sub> 受容体及び 5-HT<sub>3</sub> 受容体に対する、100 nmol/L の濃度における各被検化合物の親和性を下記表 A に示す。なお、5-HT<sub>3</sub> 受容体に対する化合物の親和性の測定に用いた BRL-43694 及び tropisetron (ICS205-930) は以下の構造式で示される。

【0109】

【化 29】

BRL-43694tropisetron

【0110】

【表 1】

表 A

化合物	ラベル化合物の各受容体への結合に対する抑制率 (%)	
	5-HT <sub>1A</sub>	5-HT <sub>3</sub>
実施例 1	97.5	94.2
実施例 2	93.3	94.5
実施例 3	85.8	84.7
実施例 4	85.0	61.2
実施例 5	53.0	6.3
実施例 6	97.4	93.8
実施例 7	96.9	95.0
実施例 8	93.4	78.8
実施例 9	91.0	32.0
実施例 10	16.1	7.1
実施例 11	45.0	24.7
実施例 12	96.0	93.2
実施例 13	90.2	93.6
実施例 14	77.8	16.7
実施例 15	62.1	35.0
実施例 16	72.2	66.8
実施例 17	50.6	1.9
実施例 18	93.1	68.8
実施例 19	85.0	7.4
実施例 20	101.2	92.9
実施例 21	97.4	95.0
実施例 22	82.4	5.3
実施例 23	77.0	74.8
実施例 24	78.3	30.0
実施例 25	97.5	99.7
実施例 26	85.2	71.6
実施例 27	87.0	90.2
実施例 28	74.7	87.3
実施例 29	80.8	93.6
実施例 30	73.5	92.4

## 【0111】

(3) ラットに対する 5-HT<sub>1A</sub> 受容体作動作用の測定 (インビボ):

7 週齢の SD 系雄性ラットを 1 群あたり 4~5 匹に分けた。これを実験環境に 2 度馴化させ、2 度目の馴化の 1 週間後に透明なプラスチックケースに入れ、被検化合物 10 mg/kg (1 N-塩酸に溶解した後、適量の生理食塩液にて希釈したもの) を腹腔内投与した。化合物の投与直前並びに投与後 5、10、20 及び 30 分後に、lower lip retraction (LLR) 及び flat body posture (FBP) についての行動観察を行い、これを 4 段階 (0: 無反応、1: 微反応、2: 中程度反応、3: 最大反応) で評価した。そして、各測定ポイントにおける各群の評価の最大値を求めた。その結果を下記表 B に示す。

## 【0112】

【表 2】

表 B

化合物	ラットに対する 5-HT <sub>1A</sub> 受容体作用	
	LLR	FBP
実施例 1	2. 2	1. 8
実施例 2	0. 2	0. 4
実施例 6	2. 4	2. 0
実施例 7	2. 2	2. 2
実施例 20	1. 6	1. 8

## 【0113】

(4) ラットに対する 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗作用の測定 (インビボ) :

270~410 g の SD 系雄性ラットの腹腔内にウレタン 1. 25 g/kg (蒸留水に溶解したもの) を投与して麻酔した後、左頸動脈に血圧測定及び心拍数測定用、右頸静脈に化合物投与用のカテーテルをそれぞれ挿入した。血圧及び心拍数が安定した後、5-ヒドロキシトリプタミン クレアチニン サルフェート (以下、セロトニンという) 300 µg/kg を静脈内に急速に投与し、一過性に発現する徐脈反応 (BC1) を観察した。次に、セロトニン投与後に再び血圧及び心拍数が安定したところで、被検化合物を静脈内に投与し、投与 10 分後に再びセロトニン 300 µg/kg を急速静脈内投与した際に発現する一過性の徐脈 (BC2) を観察した。各被検化合物の徐脈発現抑制率、すなわち、BJ 反射抑制率は以下の式により算出することができる。

## 【0114】

【数 3】

$$\left( \frac{BC1 - BC2}{BC1} \times 100 \right)$$

## 【0115】

各被検化合物の徐脈発現抑制率を下記表 C に示す。

## 【0116】

【表 3】

表 C

化合物	投与量 (mg/kg)	徐脈抑制率 (%)
実施例 1	0. 1	90. 3
実施例 6	0. 01	58. 5
実施例 7	1. 0	85. 4
実施例 20	0. 01	64. 7

## 【0117】

(5) ラットの拘束ストレス下における排便亢進の測定:

6 週令の SD 系雄性ラットを各群 6~8 匹に分け、これを実験前日より 5 連ケージにて個別飼育し、環境に馴化させた。餌および飲料水は実験当日の朝まで自由摂取させた。実験当日、被験化合物を経口にて、また、陽性対照薬溶液 (化合物を 1N-塩酸に溶解した後、適量の生理食塩液にて希釈したもの) を腹腔内にそれぞれ投与し、その 5 分後に、軽

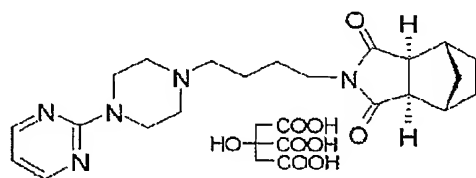
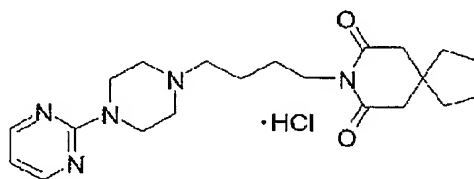
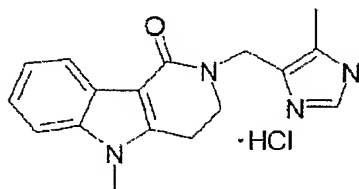
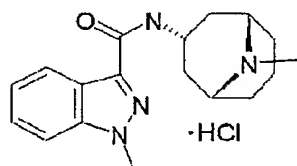
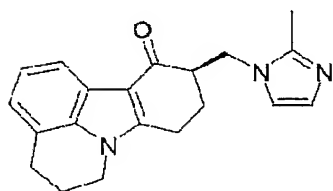
いエーテル麻酔下にて、前肢を含む上半身をガムテープで固定化することにより拘束ストレスを負荷させた。拘束ストレス負荷は1時間行い、その間に排泄された糞の数を測定した。

## 【0118】

下記表Dに、ストレス排便に対する本願発明の化合物の作用の各群における平均値を、種々の5-HT<sub>1A</sub>作動薬及び5-HT<sub>3</sub>拮抗薬の組合せによる作用の各群における平均値と比較して示す。ここで、生理食塩液を投与して拘束ストレスを負荷しない動物群をNormal群、生理食塩液を投与して拘束ストレスも負荷する動物群をControl群とした。なお、ラットの拘束ストレス下における排便亢進の測定において陽性対照薬として用いた各化合物は、以下の構造式で示される。

## 【0119】

## 【化30】

tandospironebuspironealose trongranisetroncilansetron

## 【0120】

【表 4】

表 4: ストレス排便に対する本願発明の化合物の作用

化合物	投与量	排便数
Normal		1.7
Control		6.8
実施例 1 (経口投与)	1 mg/kg	5.8
	3 mg/kg	3.8
	10 mg/kg	2.3
実施例 6 (経口投与)	1 mg/kg	5.4
	3 mg/kg	4.0
	10 mg/kg	2.9
実施例 20 (経口投与)	1 mg/kg	5.4
	3 mg/kg	3.6
	10 mg/kg	2.4
tandospirone (腹腔内投与)	3 mg/kg	4.3
buspirone (腹腔内投与)	1 mg/kg	4.3
alosetron (腹腔内投与)	1 mg/kg	4.1
granisetron (腹腔内投与)	0.3 mg/kg	4.3
cilansetron (腹腔内投与)	1 mg/kg	4.0
tandospirone (3 mg/kg) + alosetron (1 mg/kg) (腹腔内投与)		2.4
tandospirone (3 mg/kg) + granisetron (0.3 mg/kg) (腹腔内投与)		2.6
tandospirone (3 mg/kg) + cilansetron (1 mg/kg) (腹腔内投与)		2.3
buspirone (1 mg/kg) + alosetron (1 mg/kg) (腹腔内投与)		2.8
buspirone (1 mg/kg) + granisetron (0.3 mg/kg) (腹腔内投与)		2.3
buspirone (1 mg/kg) + cilansetron (1 mg/kg) (腹腔内投与)		2.9

## 【0121】

かくして、本発明の式 (I) で表されるピリミジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩は、5-HT<sub>1A</sub> 作動作用を有する 5-HT<sub>3</sub> 拮抗剤として、ヒト又はヒト以外の

哺乳動物の治療、処置等のため、経口投与又は非経口投与（例えば、筋注、静注、直腸投与、経皮投与など）することができる。

【0122】

本発明の化合物は、薬剤として用いる場合、その用途に応じて、無毒性の添加剤と共に、固体形態（例えば、錠剤、硬カプセル剤、軟カプセル剤、顆粒剤、散剤、細粒剤、丸剤、トローチ錠など）、半固体形態（例えば、坐剤、軟膏など）又は液体形態（例えば、注射剤、乳剤、懸濁液、ローション、スプレーなど）のいずれかの製剤形態に製剤化して用いることができる。しかして、上記製剤に使用しうる無毒性の添加剤としては、例えば、でん粉、ゼラチン、ブドウ糖、乳糖、果糖、マルトース、炭酸マグネシウム、タルク、ステアリン酸マグネシウム、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース又はその塩、アラビアゴム、ポリエチレングリコール、p-ヒドロキシ安息香酸アルキルエステル、シロップ、エタノール、プロピレングリコール、ワセリン、カーボワックス、グリセリン、塩化ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、リン酸ナトリウム、クエン酸等が挙げられる。該製剤は、また、治療学的に有用な他の薬剤を含有することもできる。

【0123】

該薬剤中における本発明の化合物の含有量は、その剤形に応じて異なるが、一般に、固体及び半固体形態の場合には0.1～50重量%の範囲内の濃度で、そして液体形態の場合には0.05～10重量%の範囲内の濃度で含有することが望ましい。

【0124】

本発明の化合物の投与量は、対象とするヒトをはじめとする温血動物の種類、投与経路、症状の軽重、医師の診断等により広範に変えることができるが、一般には、1日あたり0.01～5mg/kg、好適には0.02～2mg/kgの範囲内とすることができる。しかし、上記の如く患者の症状の軽重、医師の診断等に応じて、上記範囲の下限よりも少ない量又は上限よりも多い量を投与することはもちろん可能である。上記投与量は1日1回又は数回に分けて投与することができる。

【実施例】

【0125】

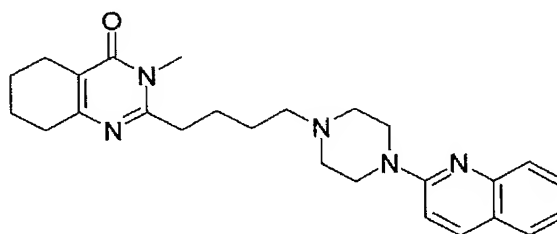
以下、実施例及び製剤例により本発明をさらに具体的に説明する。

【0126】

実施例1

【0127】

【化31】

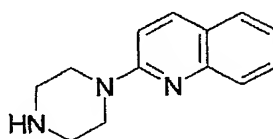


【0128】

ステップ1-A: 2-ピペラジン-1-イルキノリンの合成

【0129】

【化32】



【0130】



無水ピペラジン 4.31 g をエチレングリコール 30 ml に溶解し、2-クロロキノリン 818 mg を加え、140℃で2時間撹拌した。冷後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝2：1）で精製し、2-ピペラジン-1-イルキノリン 1.09 g (100%) を得た。

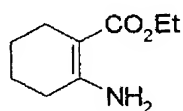
$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.89 (d,  $J=9.2\text{ Hz}$ , 1H), 7.70 (d,  $J=8.4\text{ Hz}$ , 1H), 7.59 (dd,  $J=1.5\text{ Hz}$ , 8.0 Hz, 1H), 7.53 (ddd,  $J=1.5\text{ Hz}$ , 7.0 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.26~7.22 (m, 1H), 6.97 (d,  $J=9.2\text{ Hz}$ , 1H), 3.70 (t,  $J=5.0\text{ Hz}$ , 4H), 3.01 (t,  $J=5.0\text{ Hz}$ , 4H)。

Mass, m/e: 213 ( $\text{M}^+$ ), 145 (base)。

ステップ1-B: 2-アミノシクロヘキサ-1-エンカルボン酸エチルエステルの合成

【0131】

【化33】



【0132】

7 規定アンモニア-メタノール溶液に 2-オキシシクロヘキサ-1-エンカルボン酸エチルエステル 170 g を加え、室温で一晩撹拌した。溶媒を減圧濃縮し、粗結晶を得た。これを酢酸エチル-*n*-ヘキサンから再結晶し、2-アミノシクロヘキサ-1-エンカルボン酸エチルエステル 152 g (90%) を得た。

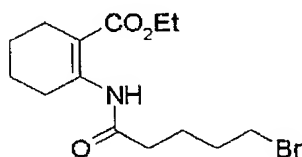
$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 4.14 (q,  $J=7.3\text{ Hz}$ , 2H), 2.25 (d,  $J=5.9\text{ Hz}$ , 2H), 2.20 (d,  $J=5.9\text{ Hz}$ , 2H), 1.67~1.56 (m, 4H)。

Mass, m/e: 169 ( $\text{M}^+$ ), 96 (base)。

ステップ1-C: 2-(5-ブロモペンタノイルアミノ)シクロヘキサ-1-エンカルボン酸エチルエステルの合成

【0133】

【化34】



【0134】

上記ステップ1-Bで合成した 2-アミノシクロヘキサ-1-エンカルボン酸エチルエステル 42.3 g をテトラヒドロフラン 150 ml に溶解し、ピリジン 40 g を加え、氷冷下、5-ブロモバレリルクロリドを滴下した。室温で一晩撹拌し、酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、10%クエン酸水溶液、および、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝8：1）で精製し、2-(5-ブロモペンタノイルアミノ)シクロヘキサ-1-エンカルボン酸エチルエステル 76.6 g (92%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 11.62 (br s, 1H), 4.22~4.09 (m, 2H), 3.42 (t,  $J=6.9\text{ Hz}$ , 2H), 2.97~2.94 (m, 2H), 2.34 (t,  $J=7.0\text{ Hz}$ , 2H), 2.32~2.23 (m, 2H), 1.94~1.88 (m, 2H), 1.85~1.79 (m, 2H), 1.65~1.56 (m,

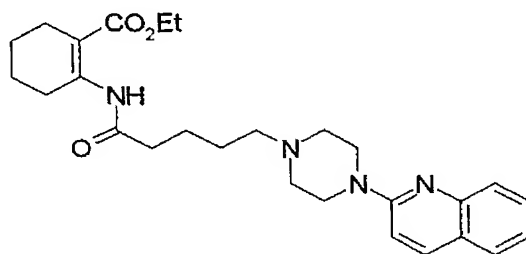
4 H), 1.30 (t,  $J=7.0$  Hz, 3 H)。

Mass,  $m/e$ : 333 ( $M^+$ ), 55 (base)。

ステップ1-D: 2-[5-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ペンタノイルアミノ]シクロヘキサ-1-エンカルボン酸エチルエステルの合成

【0135】

【化35】



【0136】

上記ステップ1-Cで合成した2-(5-ブロモペンタノイルアミノ)シクロヘキサ-1-エンカルボン酸エチルエステル66.5 g、上記ステップ1-Aで合成した2-ピペラジン-1-イルキノリン46.9 g、トリエチルアミン22.3 g及びトルエン350 mlの混合物を一晩加熱還流した。溶媒を減圧濃縮し、酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン:酢酸エチル:メタノール=1:6:0.2)で精製し、2-[5-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ペンタノイルアミノ]シクロヘキサ-1-エンカルボン酸エチルエステル79.8 g (86%)を得た。

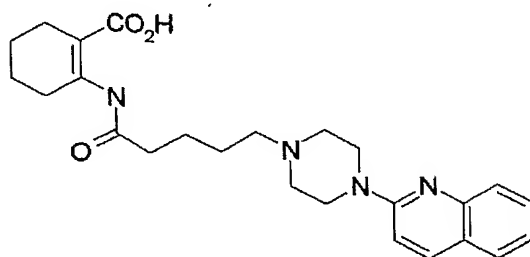
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 11.61 (br s, 1H), 7.87 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 7.69 (d,  $J=8.5$  Hz, 1H), 7.58~7.56 (m, 1H), 7.51 (ddd,  $J=1.5$  Hz, 6.9 Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.20 (ddd,  $J=1.2$  Hz, 6.9 Hz, 8.1 Hz, 1H), 6.97 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 4.16 (q,  $J=6.9$  Hz, 2H), 3.74 (t,  $J=5.0$  Hz, 4H), 2.97 (t,  $J=5.0$  Hz, 2H), 2.56 (t,  $J=5.0$  Hz, 4H), 2.43~2.90 (m, 6H), 1.74~1.70 (m, 2H), 1.68 (m, 4H), 1.28 (t,  $J=6.9$  Hz, 2H)。

Mass,  $m/e$ : 464 ( $M^+$ ), 157 (base)。

ステップ1-E: 2-[5-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ペンタノイルアミノ]シクロヘキサ-1-エンカルボン酸の合成

【0137】

【化36】



【0138】

上記ステップ1-Dで合成した2-[5-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ペンタノイルアミノ]シクロヘキサ-1-エンカルボン酸エチルエステル168.0 gを2-プロパノール725 ml、蒸留水365 mlに懸濁し、1規定水酸化ナトリ

ウム水溶液 580 ml を加え、1 時間半加熱還流した。冷後、2 規定塩酸を加え中和した。析出した結晶を濾取、乾燥して 2- [5- (4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル) ペンタノイルアミノ] シクロヘキサ-1-エンカルボン酸 131.8 g (83.4%) を得た。

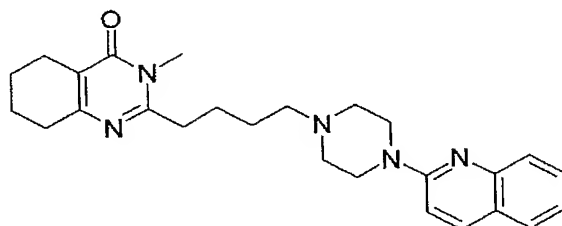
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 12.29 (br s, 1H), 7.92 (d,  $J=9.2\text{ Hz}$ , 1H), 7.70 (d,  $J=8.5\text{ Hz}$ , 1H), 7.61 (d,  $J=8.1\text{ Hz}$ , 1H), 7.57~7.53 (m, 1H), 7.18~7.15 (m, 1H), 6.96 (d,  $J=8.9\text{ Hz}$ , 1H), 3.89 (br s, 4H), 2.92~2.91 (m, 6H), 2.72~2.69 (m, 2H), 2.37~2.35 (m, 2H), 2.32~2.31 (m, 2H), 1.73~1.67 (m, 4H), 1.61~1.55 (m, 4H)。

Mass,  $m/e$ : 418 ( $M^+ - 18$ ), 392 ( $M^+ - 44$ ), 157 (base)

ステップ 1-F: 3-メチル-2- [4- (4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル) ブチル] -5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オンの合成

【0139】

【化37】



【0140】

上記ステップ 1-E で合成した 2- [5- (4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル) ペンタノイルアミノ] シクロヘキサ-1-エンカルボン酸 10.0 g をテトラヒドロフラン 30 ml に懸濁し、3 当量の無水酢酸 7.0 g を加え、1 時間加熱還流した。反応液を氷冷下にし、過剰の 40% メチルアミン-メタノール溶液 35.6 ml をゆっくり加えた。約 10 分加熱撹拌した後、室温に戻し、減圧濃縮した。蒸留水 80 ml を加え、30 分撹拌後、析出した結晶を濾取、乾燥して 3-メチル-2- [4- (4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル) ブチル] -5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オン 8.83 g (89.3%) を得た。

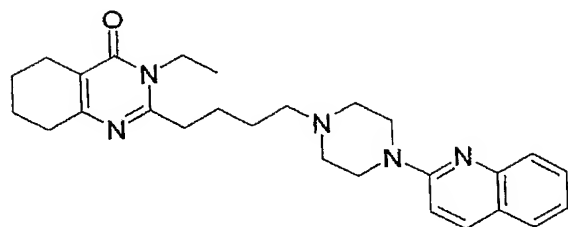
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.88 (d,  $J=9.1\text{ Hz}$ , 1H), 7.69 (d,  $J=8.5\text{ Hz}$ , 1H), 7.58 (d,  $J=8.1\text{ Hz}$ , 1H), 7.52 (dd,  $J=8.5\text{ Hz}$ ,  $J=1.5\text{ Hz}$ , 1H), 7.23~7.20 (m, 1H), 6.97 (d,  $J=9.2\text{ Hz}$ , 1H), 3.75 (br s, 4H), 3.53 (s, 3H), 2.74 (t,  $J=7.7\text{ Hz}$ , 2H), 2.57~2.54 (m, 6H), 2.50~2.43 (m, 4H), 1.83~1.66 (m, 8H)。

Mass,  $m/e$ : 431 ( $M^+$ ), 157 (base)。

実施例 2

【0141】

## 【化38】



## 【0142】

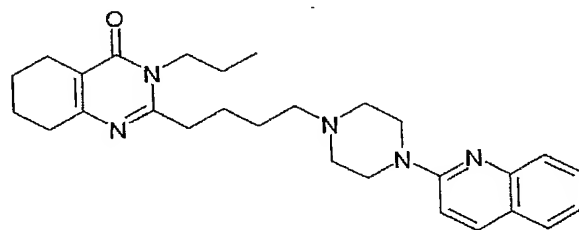
実施例1と同様にして、3-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジニン-1-イル)ブチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オンを合成した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.88 (d,  $J=8.9\text{ Hz}$ , 1H), 7.69 (d,  $J=8.5\text{ Hz}$ , 1H), 7.58 (d,  $J=8.1\text{ Hz}$ , 1H), 7.54~7.50 (m, 1H), 7.23~7.19 (m, 1H), 6.97 (d,  $J=9.2\text{ Hz}$ , 1H), 4.11~4.06 (m, 2H), 3.75 (t,  $J=5.0\text{ Hz}$ , 4H), 2.76~2.72 (m, 2H), 2.58~2.53 (m, 6H), 2.49~2.43 (m, 4H), 1.83~1.65 (m, 8H), 1.33~1.30 (m, 3H)  
Mass,  $m/e$ : 445 ( $M^+$ ), 157 (base)。

## 実施例3

## 【0143】

## 【化39】



## 【0144】

実施例1と同様にして、3-プロピル-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジニン-1-イル)ブチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オンを合成した。

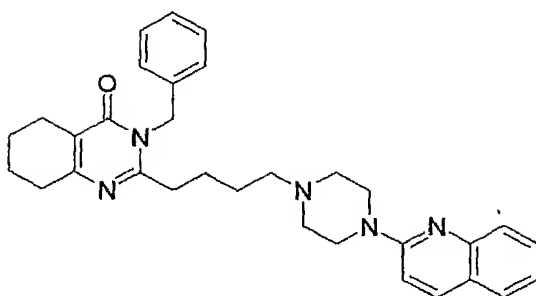
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.89 (d,  $J=9.2\text{ Hz}$ , 1H), 7.70 (d,  $J=8.1\text{ Hz}$ , 1H), 7.59 (dd,  $J=1.2\text{ Hz}$ , 7.7 Hz, 1H), 7.53 (ddd,  $J=1.5\text{ Hz}$ , 6.9 Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.22 (ddd,  $J=1.2\text{ Hz}$ , 6.9 Hz, 8.2 Hz, 1H), 6.98 (d,  $J=9.2\text{ Hz}$ , 1H), 3.95 (t,  $J=7.7\text{ Hz}$ , 2H), 3.76 (t,  $J=4.6\text{ Hz}$ , 4H), 2.74 (t,  $J=7.7\text{ Hz}$ , 2H), 2.59 (t,  $J=4.6\text{ Hz}$ , 4H), 2.56~2.53 (m, 2H), 2.51~2.42 (m, 4H), 1.86~1.58 (m, 11H)。

Mass,  $m/e$ : 459 ( $M^+$ ), 157 (base)。

## 実施例4

## 【0145】

## 【化40】



## 【0146】

実施例1と同様にして、3-ベンジル-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オンを合成した。

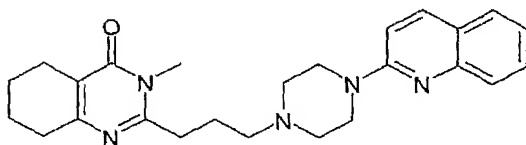
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.23~7.20 (m, 1H), 6.97 (d,  $J=9.2\text{ Hz}$ , 1H), 7.87 (d,  $J=8.9\text{ Hz}$ , 1H), 7.69 (d,  $J=8.9\text{ Hz}$ , 1H), 7.58 (dd,  $J=8.1\text{ Hz}$ , 1.2 Hz, 1H), 7.57~7.50 (m, 1H), 7.33~7.27 (m, 3H), 7.23~7.19 (m, 1H), 7.15 (d,  $J=6.9\text{ Hz}$ , 2H), 6.96 (d,  $J=8.9\text{ Hz}$ , 1H), 5.31 (s, 2H), 3.73~3.71 (m, 4H), 2.60~2.54 (m, 2H), 2.52~2.50 (m, 6H), 2.33 (t,  $J=7.3\text{ Hz}$ , 2H), 1.82~1.66 (m, 6H), 1.56~1.52 (m, 4H)。

Mass,  $m/e$ : 507 ( $\text{M}^+$ ), 157 (base)。

## 実施例5

## 【0147】

## 【化41】



## 【0148】

実施例1と同様にして、3-メチル-2-[3-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)プロピル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オンを合成した。

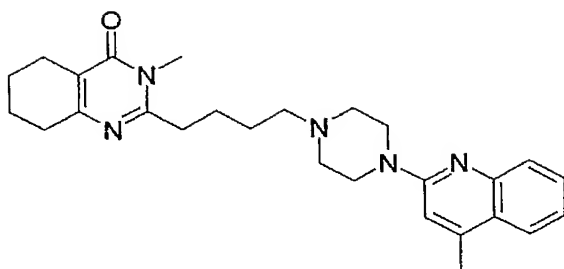
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.88 (d,  $J=8.9\text{ Hz}$ , 1H), 7.69 (d,  $J=8.5\text{ Hz}$ , 1H), 7.59 (dd,  $J=1.1\text{ Hz}$ , 8.1 Hz, 1H), 7.52 (ddd,  $J=1.5\text{ Hz}$ , 6.9 Hz, 6.9 Hz, 1H), 7.22 (ddd,  $J=1.1\text{ Hz}$ , 6.9 Hz, 6.9 Hz, 1H), 6.96 (d,  $J=9.1\text{ Hz}$ , 1H), 3.75~3.70 (m, 4H), 3.55 (s, 3H), 2.77 (t,  $J=8.0\text{ Hz}$ , 2H), 2.62~2.56 (m, 10H), 1.99 (q,  $J=7.3\text{ Hz}$ , 2H), 1.81~1.68 (m, 4H)。

Mass,  $m/e$ : 417 ( $\text{M}^+$ ), 240, 178, 157 (base)。

## 実施例6

## 【0149】

## 【化42】



## 【0150】

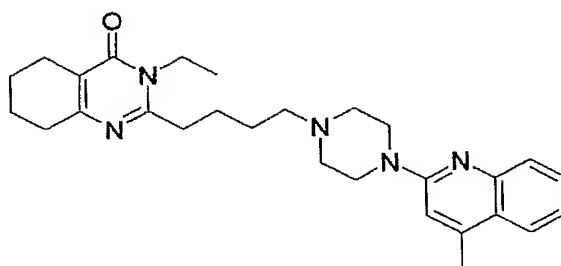
実施例1と同様にして、3-メチル-2-{4-[4-(4-メチルキノリン-2-イル)ピペラジン-1-イル]ブチル}-5,6,7,8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オンを合成した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.76 (dd,  $J=8.1\text{ Hz}$ , 1.2 Hz, 1H), 7.69 (d,  $J=8.5\text{ Hz}$ , 1H), 7.54~7.50 (m, 1H), 7.25~7.22 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 3.75 (t,  $J=5.0\text{ Hz}$ , 4H), 3.53 (s, 3H), 2.74 (t,  $J=8.1\text{ Hz}$ , 2H), 2.59~2.54 (m, 9H), 2.50~2.43 (m, 4H), 1.81~1.68 (m, 8H)。  
Mass, m/e: 445 ( $\text{M}^+$ ), 171 (base)。

## 実施例7

## 【0151】

## 【化43】



## 【0152】

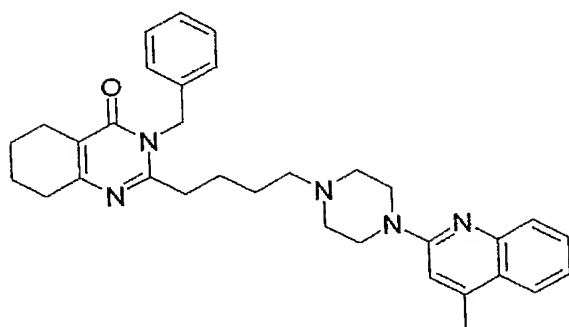
実施例1と同様にして、3-エチル-2-{4-[4-(4-メチルキノリン-2-イル)ピペラジン-1-イル]ブチル}-5,6,7,8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オンを合成した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.76 (d,  $J=6.9\text{ Hz}$ , 1H), 7.69 (d,  $J=8.5\text{ Hz}$ , 1H), 7.54~7.50 (m, 1H), 7.26~7.22 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.12~4.05 (m, 2H), 3.77~3.74 (m, 4H), 2.74 (t,  $J=7.7\text{ Hz}$ , 2H), 2.62~2.59 (m, 4H), 2.59 (s, 3H), 2.56~2.53 (m, 2H), 2.49~2.45 (m, 4H), 1.83~1.67 (m, 8H), 1.33~1.29 (m, 3H)。  
Mass, m/e: 459 ( $\text{M}^+$ ), 171 (base)。

## 実施例8

## 【0153】

## 【化 4 4】



## 【0154】

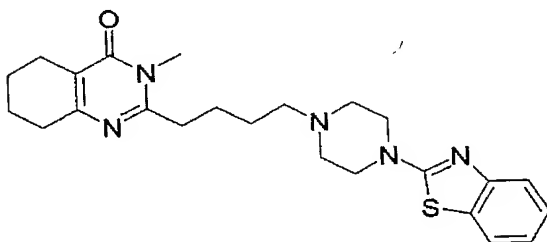
実施例 1 と同様にして、3-ベンジル-2-{4-[4-(4-メチルキノリン-2-イル)ピペラジン-1-イル]ブチル}-5,6,7,8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オンを合成した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.76 (dd,  $J=8.1\text{ Hz}$ ,  $J=1.2\text{ Hz}$ , 1H), 7.54~7.49 (m, 1H), 7.79 (d,  $J=7.7\text{ Hz}$ , 1H), 7.16 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.81~6.33 (m, 4H), 7.16 (s, 1H), 3.72~3.70 (m, 4H), 2.67~2.64 (m, 2H), 2.60~2.52 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.50 (t,  $J=5.0\text{ Hz}$ , 4H), 2.34~2.30 (m, 2H), 2.04~1.73 (m, 4H), 1.71~1.65 (m, 2H), 1.58~1.50 (m, 2H)。  
Mass,  $m/e$ : 521 ( $M^+$ ), 171 (base)。

## 実施例 9

## 【0155】

## 【化 4 5】



## 【0156】

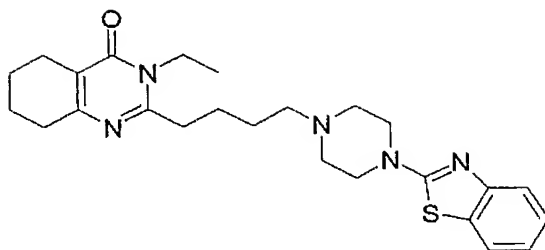
実施例 1 と同様にして、2-[4-(4-ベンゾチアゾール-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-3-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オンを合成した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.59 (d,  $J=7.3\text{ Hz}$ , 1H), 7.54 (d,  $J=8.1\text{ Hz}$ , 1H), 7.31~7.27 (m, 1H), 7.09~7.05 (m, 1H), 3.65~3.63 (m, 4H), 3.52 (s, 3H), 2.75~2.71 (m, 2H), 2.58~2.54 (m, 6H), 2.50~2.43 (m, 4H), 1.81~1.63 (m, 8H)。  
Mass,  $m/e$ : 437 ( $M^+$ ), 96 (base)。

## 実施例 10

## 【0157】

## 【化 4 6】



## 【0158】

実施例 1 と同様にして、2- [4- (4-ベンゾチアゾール-2-イルピペラジン-1-イル) ブチル] -3-エチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オンを合成した。

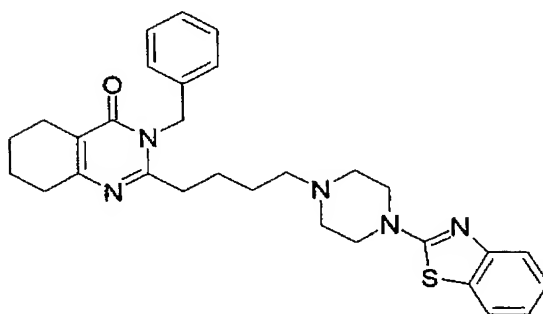
$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.61~7.54 (m, 2H), 7.32~7.28 (m, 1H), 7.10~7.06 (m, 1H), 3.66~3.63 (m, 4H), 3.31~3.24 (m, 2H), 2.73~2.71 (m, 2H), 2.59 (t, J=5.0 Hz, 4H), 2.54~2.53 (m, 2H), 2.47~2.44 (m, 4H), 1.85~1.65 (m, 8H), 1.12 (t, J=7.3 Hz, 3H)。

Mass, m/e: 451 (M<sup>+</sup>), 96 (base)。

## 実施例 11

## 【0159】

## 【化 4 7】



## 【0160】

実施例 1 と同様にして、2- [4- (4-ベンゾチアゾール-2-イルピペラジン-1-イル) ブチル] -3-ベンジル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オンを合成した。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.59 (d, J=6.9 Hz, 1H), 7.54 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.33~7.27 (m, 6H), 7.09~7.05 (m, 1H), 4.43 (d, J=5.8 Hz, 2H), 3.61~3.59 (m, 4H), 2.65 (t, J=7.7 Hz, 2H), 2.58 (t, J=5.8 Hz, 2H), 2.55~2.52 (m, 2H), 2.51~2.48 (m, 4H), 2.32 (t, J=7.3 Hz, 2H), 1.81~1.64 (m, 6H), 1.55~1.49 (m, 2H)。

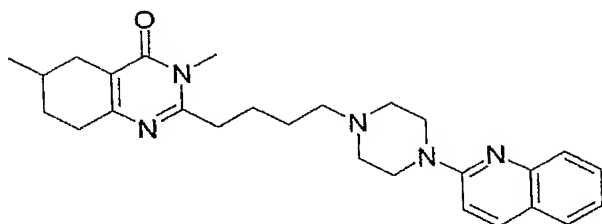
Mass, m/e: 513 (M<sup>+</sup>), 91 (base)。

## 実施例 12

## 【0161】



## 【化48】



## 【0162】

5-メチル-2-オキソシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル (文献: J. Am. Chem. Soc., 85, 207~222 (1963) に記載の化合物) を出発原料とし、実施例1と同様の方法により、3,6-ジメチル-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オンを合成した。

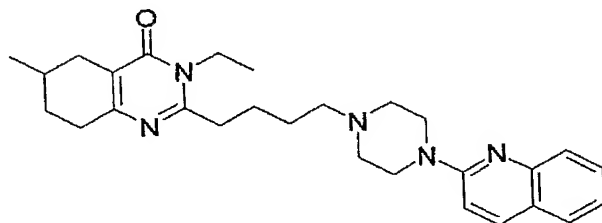
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.88 (d,  $J=8.9\text{ Hz}$ , 1H), 7.69 (d,  $J=8.5\text{ Hz}$ , 1H), 7.58 (d,  $J=7.7\text{ Hz}$ , 1H), 7.54~7.50 (m, 1H), 7.23~7.19 (m, 1H), 6.97 (d,  $J=9.2\text{ Hz}$ , 1H), 3.75 (t,  $J=5.0\text{ Hz}$ , 4H), 3.53 (s, 3H), 2.74~2.68 (m, 3H), 2.60~2.56 (m, 7H), 2.45 (t,  $J=7.3\text{ Hz}$ , 2H), 2.03~1.96 (m, 1H), 1.88~1.76 (m, 3H), 1.71~1.65 (m, 2H), 1.40~1.34 (m, 1H), 1.06 (d,  $J=6.6\text{ Hz}$ , 3H)。

Mass,  $m/e$ : 445 ( $M^+$ ), 157 (base)。

## 実施例13

## 【0163】

## 【化49】



## 【0164】

実施例12と同様にして、3-エチル-6-メチル-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オンを合成した。

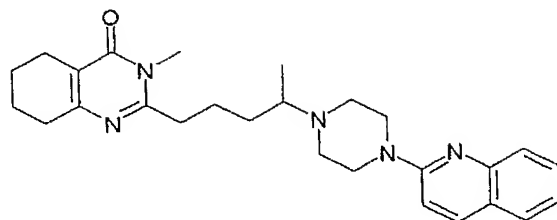
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.88 (d,  $J=9.0\text{ Hz}$ , 1H), 7.69 (d,  $J=8.5\text{ Hz}$ , 1H), 7.58 (dd,  $J=7.7\text{ Hz}$ , 1.2 Hz, 1H), 7.52 (ddd,  $J=8.5\text{ Hz}$ , 6.9 Hz, 1.5 Hz, 1H), 7.21 (ddd,  $J=8.1\text{ Hz}$ , 6.9 Hz, 1.2 Hz, 1H), 6.97 (d,  $J=9.2\text{ Hz}$ , 1H), 4.08 (q,  $J=7.3\text{ Hz}$ , 2H), 3.75 (t,  $J=5.0\text{ Hz}$ , 4H), 2.76~2.67 (m, 3H), 2.60~2.56 (m, 7H), 2.44 (t,  $J=7.3\text{ Hz}$ , 2H), 1.99 (dd,  $J=17.3\text{ Hz}$ , 10.0 Hz, 1H), 1.87~1.72 (m, 3H), 1.71~1.65 (m, 2H), 1.39~1.35 (m, 1H), 1.31 (t,  $J=6.9\text{ Hz}$ , 3H), 1.06 (d,  $J=6.7\text{ Hz}$ , 3H)。

Mass,  $m/e$ : 459 ( $M^+$ ), 157 (base)。

## 実施例 14

【0165】

【化50】

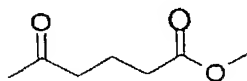


【0166】

ステップ 14-A: 5-オキソヘキサン酸メチルエステルの合成

【0167】

【化51】



【0168】

4 規定水酸化ナトリウム水溶液 30 ml、ジエチルエーテル 30 ml の混合液に氷冷攪拌下、N-メチル-N-ニトロソ尿素 2.06 g を 20 分間かけて加え、次いで 20 分間攪拌した。ジエチルエーテル層を分取し、5-オキソヘキサン酸 1.30 g を加え、室温にて 2 時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：n-ヘキサン = 1 : 3）で精製し、5-オキソヘキサン酸メチルエステル 1.15 g（80%）を得た。

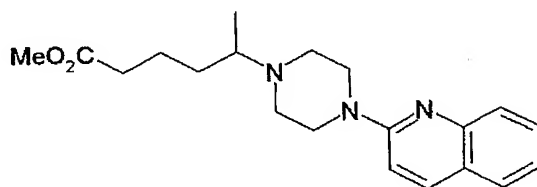
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.66 (s, 3H), 2.49 (t,  $J=7.3\text{ Hz}$ , 2H), 2.33 (t,  $J=7.3\text{ Hz}$ , 2H), 2.13 (s, 3H), 1.89~1.84 (m, 2H)。

Mass, m/e: 145, 59 (base)。

ステップ 14-B: 5-(4-キノリン-2-ピペラジン-1-イル)ヘキサン酸メチルエステルの合成

【0169】

【化52】



【0170】

上記ステップ 14-A で合成した 5-オキソヘキサン酸メチルエステル 1.10 g、2-ピペラジン-1-イルキノリン 1.36 g、パラトルエンスルホン酸 20 mg 及びトルエン 50 ml の混合物を 16 時間加熱還流し、生成する水を共沸により除いた。溶媒を減圧濃縮し、残渣をテトラヒドロフラン 50 ml に溶解し、塩酸ガスを導入しながら 1 時間室温攪拌した。これにメタノール 10 ml に溶かしたシアノトリヒドロホウ酸ナトリウム 380 mg を加え 2 時間攪拌した。反応液に 0.1 規定水酸化カリウム水溶液 30 ml を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧

濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：n-ヘキサン＝1：1）で精製し、5-（4-キノリン-2-ピペラジニン-1-イル）ヘキサン酸メチルエステル977mg（45%）を得た。

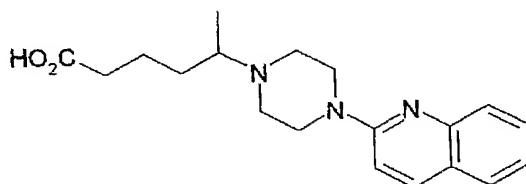
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.86 (d,  $J=9.3\text{ Hz}$ , 1H), 7.68 (d,  $J=8.1\text{ Hz}$ , 1H), 7.57 (d,  $J=8.1\text{ Hz}$ , 1H), 7.51 (ddd,  $J=1.5\text{ Hz}$ , 6.9 Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.20 (ddd,  $J=1.5\text{ Hz}$ , 6.9 Hz, 8.1 Hz, 1H), 6.96 (d,  $J=8.9\text{ Hz}$ , 1H), 3.74~3.71 (m, 4H), 3.67 (s, 3H), 2.70~2.62 (m, 3H), 2.60~2.55 (m, 2H), 2.34 (t,  $J=7.3\text{ Hz}$ , 2H), 1.75~1.64 (m, 4H), 1.00 (d,  $J=6.6\text{ Hz}$ , 3H)。

Mass, m/e: 341 ( $\text{M}^+$ ), 157 (base)。

ステップ14-C: 5-（4-キノリン-2-ピペラジニン-1-イル）ヘキサン酸の合成

【0171】

【化53】



【0172】

1 規定水酸化ナトリウム：エタノール＝1：1溶液10mlに、上記ステップ14-Bで合成した5-（4-キノリン-2-ピペラジニン-1-イル）ヘキサン酸メチルエステル850mgを加え、一時間加熱還流した。冷後、2規定塩酸を加えpH7とし、析出した結晶を濾取、乾燥して5-（4-キノリン-2-ピペラジニン-1-イル）ヘキサン酸728mg（89%）を得た。

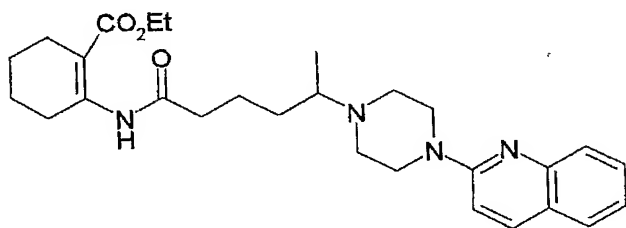
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.91 (d,  $J=9.3\text{ Hz}$ , 1H), 7.70 (d,  $J=8.5\text{ Hz}$ , 1H), 7.60 (d,  $J=8.1\text{ Hz}$ , 1H), 7.54 (ddd,  $J=1.5\text{ Hz}$ , 6.9 Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.27~7.23 (m, 1H), 6.95 (d,  $J=9.2\text{ Hz}$ , 1H), 4.05~3.95 (m, 4H), 3.06~3.00 (m, 3H), 2.98~2.94 (m, 2H), 2.34 (t,  $J=7.3\text{ Hz}$ , 2H), 1.98~1.93 (m, 1H), 1.75~1.64 (m, 2H), 1.54~1.49 (m, 1H), 1.16 (d,  $J=6.9\text{ Hz}$ , 3H)。

Mass, m/e: 327 ( $\text{M}^+$ ), 157 (base)。

ステップ14-D: 2-[5-(4-キノリン-2-イル-ピペラジニン-1-イル)ヘキサノイルアミノ]シクロヘキサ-1-エンカルボン酸エチルエステルの合成

【0173】

【化54】



【0174】

前記ステップ1-Bで合成した2-アミノシクロヘキサ-1-エンカルボン酸エチルエステル170mgのピリジン5ml溶液中に、氷冷下にて三塩化リン70mgを加え15分間攪拌した。室温とし、上記ステップ14-Cで合成した5-（4-キノリン-2-

ピペラジン-1-イル) ヘキサノ酸 327 mg を加え 3 時間攪拌した後、ピリジンで減圧留去し、酢酸エチルで抽出した。水洗した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した、溶媒を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、2-[5-(4-キノリン-2-イル-ピペラジン-1-イル) ヘキサノイルアミノ] シクロヘキサ-1-エンカルボン酸エチルエステル 182 mg (38%) を得た。

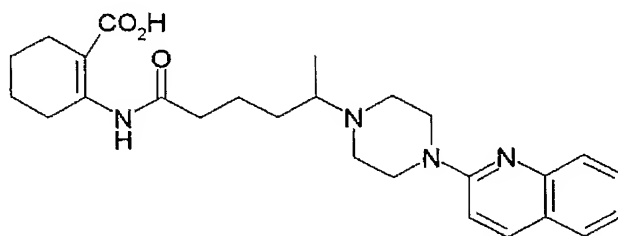
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 11.61 (br-s, 1H), 7.86 (d,  $J=8.9$  Hz, 1H), 7.68 (d,  $J=8.5$  Hz, 1H), 7.57 (d,  $J=7.7$  Hz, 1H), 7.51 (ddd,  $J=1.2$  Hz, 6.9 Hz, 8.1 Hz, 1H), 7.22~7.18 (m, 1H), 6.96 (d,  $J=9.3$  Hz, 1H), 4.14 (q,  $J=6.9$  Hz, 2H), 3.80~3.70 (m, 4H), 2.98~2.95 (m, 2H), 2.75~2.65 (m, 3H), 2.64~2.56 (m, 2H), 2.34 (t,  $J=7.3$  Hz, 2H), 2.31~2.28 (m, 2H), 1.81~1.70 (m, 2H), 1.69~1.56 (m, 6H), 1.26 (t,  $J=6.9$  Hz, 3H), 1.01 (d,  $J=6.6$  Hz, 3H)。

Mass,  $m/e$ : 478 ( $M^+$ ), 157 (base)。

ステップ 14-E: 2-[5-(4-キノリン-2-イル-ピペラジン-1-イル) ヘキサノイルアミノ] シクロヘキサ-1-エンカルボン酸の合成

【0175】

【化55】



【0176】

ステップ 14-D で合成した 2-[5-(4-キノリン-2-イル-ピペラジン-1-イル) ヘキサノイルアミノ] シクロヘキサ-1-エンカルボン酸エチルエステルより、前記ステップ 1-E と同様にして、2-[5-(4-キノリン-2-イル-ピペラジン-1-イル) ヘキサノイルアミノ] シクロヘキサ-1-エンカルボン酸を合成した。

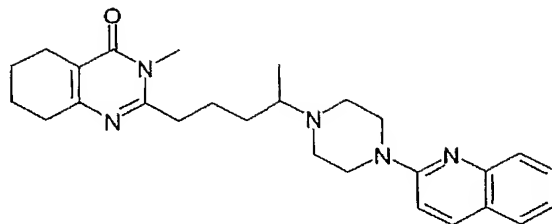
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 12.32 (br-s, 1H), 7.91 (d,  $J=9.3$  Hz, 1H), 7.70 (d,  $J=8.5$  Hz, 1H), 7.61 (d,  $J=8.1$  Hz, 1H), 7.55 (ddd,  $J=1.5$  Hz, 6.9 Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.28~7.23 (m, 1H), 6.95 (d,  $J=8.9$  Hz, 1H), 4.05~3.97 (m, 4H), 3.04~2.96 (m, 3H), 2.95~2.90 (m, 2H), 2.43~2.26 (m, 6H), 1.93~1.71 (m, 2H), 1.61~1.41 (m, 6H), 1.19 (d,  $J=6.9$  Hz, 3H)。

Mass,  $m/e$ : 406, 157 (base)。

ステップ 14-F: 3-メチル-2-[4-(4-キノリン-2-イル-ピペラジン-1-イル) ペンチル] -5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オンの合成

【0177】

## 【化56】



## 【0178】

上記ステップ14-Eで合成した2-[5-(4-キノリン-2-イル-ピペラジン-1-イル)ヘキサノイルアミノ]-シクロヘキサ-1-エンカルボン酸を用いて、前記ステップ1-Fと同様にして、3-メチル-2-[4-(4-キノリン-2-イル-ピペラジン-1-イル)-ペンチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オンを合成した。

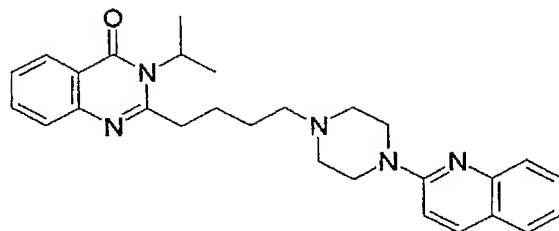
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.87 (d,  $J=8.9\text{ Hz}$ , 1H), 7.69 (d,  $J=8.5\text{ Hz}$ , 1H), 7.58 (d,  $J=8.1\text{ Hz}$ , 1H), 7.52 (ddd,  $J=1.5\text{ Hz}$ , 6.9 Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.23~7.19 (m, 1H), 6.96 (d,  $J=9.2\text{ Hz}$ , 1H), 3.77~3.71 (m, 4H), 3.54 (s, 3H), 2.74~2.68 (m, 5H), 2.59~2.54 (m, 4H), 2.50~2.47 (m, 2H), 1.83~1.68 (m, 8H), 1.01 (d,  $J=6.6\text{ Hz}$ , 3H)。

Mass,  $m/e$ : 445, 157 (base)。

## 実施例15

## 【0179】

## 【化57】

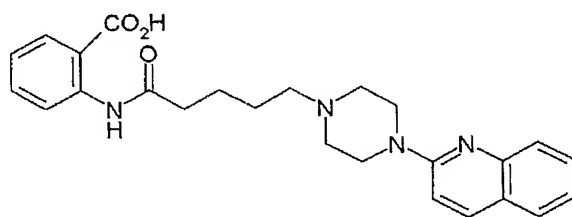


## 【0180】

ステップ15-A: 2-[4-(4-キノリン-2-イル-ピペラジン-1-イル)ペンタノイルアミノ]安息香酸の合成

## 【0181】

## 【化58】



## 【0182】

アントラニル酸エチルを出発原料とし、前記ステップ1-C~1-Eと同様にして、2-[4-(4-キノリン-2-イル-ピペラジン-1-イル)ペンタノイルアミノ]安息香酸を合成した。

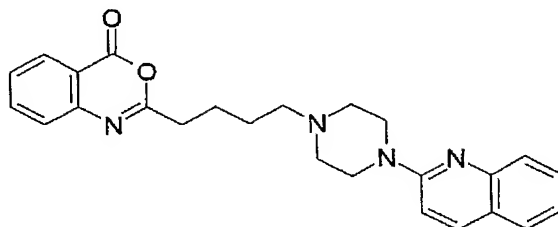
難溶性のため $^1\text{H-NMR}$ 無し。

Mass, m/e: 432 ( $M^+$ ), 414, 157 (base)。

ステップ15-B: 2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-3, 1-ベンゾオキサジン-4-オンの合成

【0183】

【化59】



【0184】

上記ステップ15-Aで合成した2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ペンタノイルアミノ]安息香酸4.32g及び無水酢酸3.06gの混合物を80℃にて一時間攪拌した後、溶媒を減圧留去して、2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-3, 1-ベンゾオキサジン-4-オン4.17g (100%)を得た。

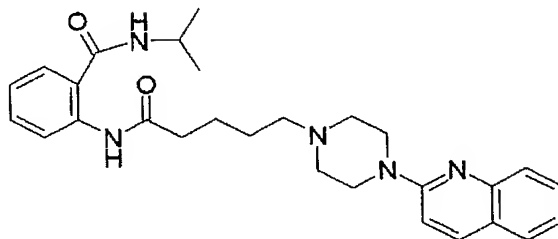
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.19 (dd,  $J=1.5\text{ Hz}$ , 8.1 Hz, 1H), 7.87 (d,  $J=9.3\text{ Hz}$ , 1H), 7.79 (ddd,  $J=1.5\text{ Hz}$ , 6.9 Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.69 (d,  $J=8.1\text{ Hz}$ , 1H), 7.61~7.54 (m, 2H), 7.55~7.48 (m, 2H), 7.21 (ddd,  $J=1.2\text{ Hz}$ , 6.9 Hz, 8.1 Hz, 1H), 6.97 (d,  $J=9.2\text{ Hz}$ , 1H), 3.75 (t,  $J=5.0\text{ Hz}$ , 4H), 2.74 (t,  $J=7.7\text{ Hz}$ , 2H), 2.58 (t,  $J=5.0\text{ Hz}$ , 4H), 2.46 (t,  $J=7.3\text{ Hz}$ , 2H), 1.90 (q,  $J=7.7\text{ Hz}$ , 2H), 1.74~1.65 (m, 2H)。

Mass, m/e: 414 ( $M^+$ ), 157 (base)。

ステップ15-C: N-イソプロピル-2-[5-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ペンタノイルアミノ]ベンザミドの合成

【0185】

【化60】



【0186】

上記ステップ15-Bで合成した2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-3, 1-ベンゾオキサジン-4-オン414mg、イソプロピルアミン590mg及びテトラヒドロフラン5mlをガラス管内に密封し、外温80℃で1時間攪拌した。冷後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=10:1)で精製し、N-イソプロピル-2-[5-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ペンタノイルアミノ]ベンザミド275mg (58%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 11.11 (br s, 1H), 8.61 (dd,  $J=0.8\text{ Hz}$ , 8.5 Hz, 1H), 7.87 (d,  $J=9.3\text{ Hz}$ , 1H), 7.68 (d,  $J=8.5\text{ Hz}$ , 1H), 7.58 (dd,  $J=1.2\text{ Hz}$ , 8.1 Hz, 1H),

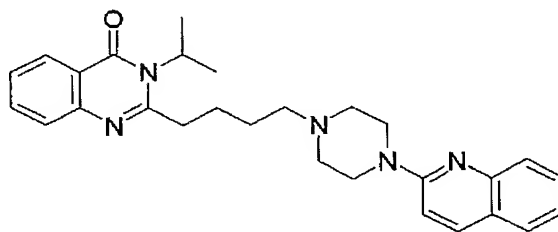
7.51 (ddd,  $J=1.2\text{ Hz}$ ,  $6.9\text{ Hz}$ ,  $8.1\text{ Hz}$ , 1H), 7.45 (ddd,  $J=1.5\text{ Hz}$ ,  $6.9\text{ Hz}$ ,  $8.9\text{ Hz}$ , 1H), 7.41 (dd,  $J=1.5\text{ Hz}$ ,  $8.1\text{ Hz}$ , 1H), 7.20 (ddd,  $J=1.2\text{ Hz}$ ,  $6.9\text{ Hz}$ ,  $8.1\text{ Hz}$ , 1H), 7.05 (ddd,  $J=1.2\text{ Hz}$ ,  $7.3\text{ Hz}$ ,  $8.5\text{ Hz}$ , 1H), 6.96 (d,  $J=9.3\text{ Hz}$ , 1H), 5.99~5.97 (m, 1H), 4.26~4.21 (m, 1H), 3.74 (t,  $J=5.0\text{ Hz}$ , 4H), 2.61~2.57 (m, 4H), 2.45 (t,  $J=7.3\text{ Hz}$ , 2H), 1.81~1.75 (m, 2H), 1.69~1.59 (m, 2H), 1.26 (d,  $J=6.6\text{ Hz}$ , 6H)。

Mass,  $m/e$ : 473 ( $M^+$ ), 157 (base)。

ステップ15-D: 3-イソプロピル-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-3H-キナゾリン-4-オンの合成

【0187】

【化61】



【0188】

上記ステップ15-Cで合成したN-イソプロピル-2-[5-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ペンタノイルアミノ]ベンザミド200mgを250℃で1時間攪拌した。冷後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=15:1)で精製し、3-イソプロピル-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-3H-キナゾリン-4-オン25mg(13%)を得た。

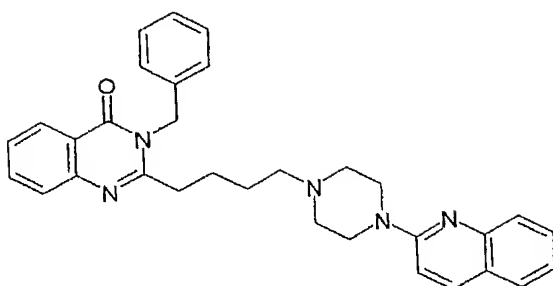
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.21 (dd,  $J=1.2\text{ Hz}$ ,  $8.1\text{ Hz}$ , 1H), 7.88 (d,  $J=9.3\text{ Hz}$ , 1H), 7.70~7.66 (m, 2H), 7.64~7.62 (m, 1H), 7.60~7.57 (m, 2H), 7.52 (ddd,  $J=1.5\text{ Hz}$ ,  $6.9\text{ Hz}$ ,  $8.5\text{ Hz}$ , 1H), 7.40 (ddd,  $J=1.2\text{ Hz}$ ,  $6.9\text{ Hz}$ ,  $8.1\text{ Hz}$ , 1H), 7.24~7.19 (m, 1H), 6.97 (d,  $J=9.3\text{ Hz}$ , 1H), 4.64~4.56 (m, 1H), 3.78~3.74 (m, 4H), 2.90 (t,  $J=7.7\text{ Hz}$ , 2H), 2.61~2.57 (m, 4H), 2.50 (t,  $J=7.7\text{ Hz}$ , 2H), 1.93~1.85 (m, 2H), 1.79~1.69 (m, 2H), 1.68 (d,  $J=6.6\text{ Hz}$ , 6H)。

Mass,  $m/e$ : 455 ( $M^+$ ), 157 (base)。

実施例16

【0189】

【化 6 2】



【 0 1 9 0 】

【0190】  
前記ステップ15-Bで合成した2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-3, 1-ベンゾオキサジン-4-オン207mg及びベンジルアミン150mgの混合物を250℃で1時間攪拌した。冷後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール=15：1）で精製し、3-ベンジル-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-3H-キナゾリン-4-オン163mg（65%）を得た。  
 $^1\text{H-NMR}$  (440 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.2 Hz, 8.1 Hz, 1 H)

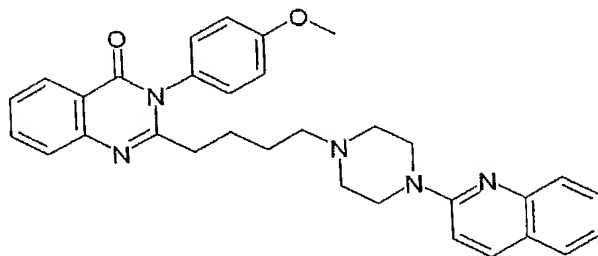
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.30 (dd, J=1.2 Hz, 8.1 Hz, 1H), 7.88 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.74 (ddd, J=1.2 Hz, 6.9 Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.72~7.57 (m, 2H), 7.53 (dd, J=1.1 Hz, 6.9 Hz, 1H), 7.35~7.16 (m, 7H), 7.46 (ddd, J=1.2 Hz, 6.9 Hz, 8.1 Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.9 Hz, 1H), 6.90 (t, J=7.3 Hz, 1H), 5.43 (s, 3H), 3.74~3.70 (m, 4H), 2.79 (t, J=7.3 Hz, 2H), 2.54~2.50 (m, 4H), 2.38 (t, J=7.3 Hz, 2H), 1.86~1.79 (m, 2H), 1.63~1.55 (m, 2H)。  
Mass (m/z): 503 (M<sup>+</sup>), 157 (base), 91。

Mass,  $m/e$ : 503 ( $M^+$ ), 157 (base), 91.

### 实施例 17

【 0 1 9 1 】

【化 6 3】



【 0 1 9 2 】

【0192】  
実施例16と同様にして、3-(4-メトキシフェニル)-2-[4-(4-キノリン-2-イル)ブチル]-3H-キナゾリン-4-オンを合成した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.26 (dd, J=1.5 Hz, 8.1 Hz, 1H), 7.87 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.78~7.76 (m, 1H), 7.73 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.69 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.58 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.52 (ddd, J=1.2 Hz, 6.9 Hz, 8.1 Hz, 1H), 7.45 (ddd, J=1.2 Hz, 6.9 Hz, 8.1 Hz, 1H), 7.23~7.19 (m, 1H), 7.16 (dd, J=2.3 Hz, 6.5 Hz, 2H), 7.05 (dd, J=2.3 Hz, 6.5 Hz, 2H), 6.96 (d, J=9.2 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.72~3.70 (m, 4H), 2.52~2.50 (m, 2H).



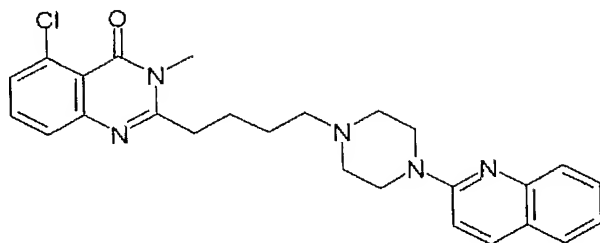
4.8 (m, 6H), 2.32 (t,  $J=7.3$  Hz, 2H), 1.80~1.71 (m, 2H), 1.53~1.49 (m, 2H)。

Mass,  $m/e$ : 519 ( $M^+$ ), 307, 157 (base)。

#### 実施例 18

【0193】

【化64】



【0194】

ステップ18-A: 2-アミノ-6-クロロ安息香酸メチルエステルの合成

【0195】

【化65】



【0196】

氷冷下、4規定水酸化ナトリウム20ml、ジエチルエーテル50mlの混合溶液にN-メチル-N-ニトロソ尿素2.7gを加え30分間攪拌した。有機層を分取し、これを2-アミノ-6-クロロ安息香酸915mgのジエチルエーテル20ml溶液に加え室温にて1時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=3:1)で精製し、2-アミノ-6-クロロ安息香酸メチルエステル790mg(80%)を得た。

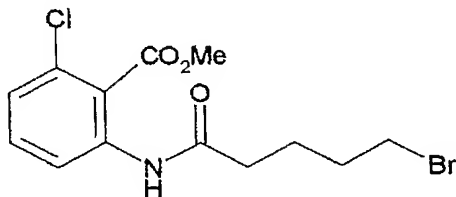
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.07 (t,  $J=8.1$  Hz, 1H), 6.74 (dd,  $J=0.8$  Hz, 7.7 Hz, 1H), 6.57 (dd,  $J=0.8$  Hz, 8.1 Hz, 1H), 4.86 (br s, 2H), 3.93 (s, 3H)。

Mass,  $m/e$ : 185 ( $M^+$ ), 153 (base), 126, 90。

ステップ18-B: 2-(5-ブロモペンタノイルアミノ)-6-クロロ安息香酸メチルエステルの合成

【0197】

【化66】



【0198】

上記ステップ18-Aで合成した2-アミノ-6-クロロ安息香酸メチルエステル750mgのテトラヒドロフラン10ml溶液に、氷冷下にてピリジン700mgを加え、次に5-ブロモ吉草酸クロリド800mgを加えた。反応液を室温とし1時間攪拌した後

、溶媒を減圧留去した。残渣を酢酸エチルで抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、1規定塩酸、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し、2-(5-ブロモペンタノイルアミノ)-6-クロロ安息香酸メチルエステル1.34g(96%)を得た。

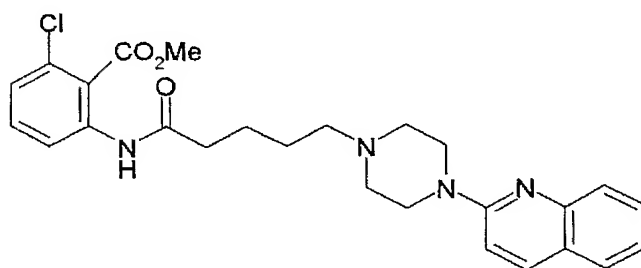
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9.07 (br s, 1H), 8.27 (d,  $J=8.1\text{ Hz}$ , 1H), 7.35 (t,  $J=8.1\text{ Hz}$ , 1H), 7.17 (dd,  $J=0.8\text{ Hz}$ , 8.1 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.44 (t,  $J=6.6\text{ Hz}$ , 4H), 2.41 (t,  $J=7.3\text{ Hz}$ , 2H), 1.99~1.91 (m, 2H), 1.90~1.83 (m, 2H)。

Mass,  $m/e$ : 347 ( $M^+$ ), 185, 55 (base)。

ステップ18-C: 2-クロロ-6-[5-(4-キノリン-2-イル-ピペラジン-1-イル)ペンタノイルアミノ]安息香酸メチルエステルの合成

【0199】

【化67】



【0200】

上記ステップ18-Bで合成した2-(5-ブロモペンタノイルアミノ)-6-クロロ安息香酸メチルエステル1.29g、前記ステップ1-Aで合成した2-ピペラジン-1-イルキノリン800mg、トリエチルアミン400mg及びトルエン20mlの混合物を3時間加熱還流した。冷後、反応液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メタノール=15:1)で精製し、2-クロロ-6-[5-(4-キノリン-2-イル-ピペラジン-1-イル)ペンタノイルアミノ]安息香酸メチルエステル1.13g(64%)を得た。

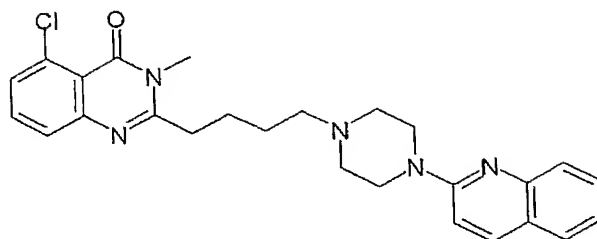
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9.08 (br s, 1H), 8.28 (d,  $J=8.5\text{ Hz}$ , 1H), 7.87 (d,  $J=8.9\text{ Hz}$ , 1H), 7.69 (d,  $J=8.1\text{ Hz}$ , 1H), 7.58 (d,  $J=6.5\text{ Hz}$ , 1H), 7.56 (d,  $J=8.3\text{ Hz}$ , 1H), 7.52 (ddd,  $J=1.5\text{ Hz}$ , 6.9 Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.35 (t,  $J=8.5\text{ Hz}$ , 1H), 7.23~7.15 (m, 2H), 6.97 (d,  $J=9.2\text{ Hz}$ , 1H), 3.97 (s, 3H), 3.74 (t,  $J=5.0\text{ Hz}$ , 4H), 2.57 (t,  $J=5.0\text{ Hz}$ , 4H), 2.45~2.40 (m, 4H), 1.81~1.73 (m, 2H), 1.66~1.59 (m, 2H)。

Mass,  $m/e$ : 480 ( $M^+$ ), 157 (base)。

ステップ18-D: 5-クロロ-3-メチル-2-[4-(4-キノリン-2-イル-ピペラジン-1-イル)ブチル]-3H-キナゾリン-4-オン

【0201】

## 【化68】



## 【0202】

上記ステップ18-Cで合成した2-クロロ-6-[5-(4-キノリン-2-イル-ピペラジン-1-イル)ペンタノイルアミノ]安息香酸メチルエステル250mg及び40%メチルアミンメタノール溶液5mlの混合物をガラス管内に密封し、外温100℃で18時間攪拌した。冷後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール=15：1）で精製し、5-クロロ-3-メチル-2-[4-(4-キノリン-2-イル-ピペラジン-1-イル)ブチル]-3H-キノゾリン-4-オン96mg（40%）を得た。

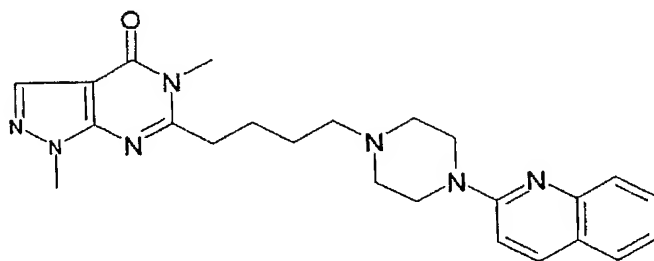
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.88 (d,  $J=8.9\text{ Hz}$ , 1H), 7.70 (d,  $J=8.5\text{ Hz}$ , 1H), 7.59 (dd,  $J=1.2\text{ Hz}$ , 8.1 Hz, 1H), 7.56~7.50 (m, 3H), 7.43 (d,  $J=2.3\text{ Hz}$ , 1H), 7.22 (dd,  $J=1.2\text{ Hz}$ , 6.9 Hz, 8.1 Hz, 1H), 6.97 (d,  $J=9.2\text{ Hz}$ , 1H), 3.76 (t,  $J=5.0\text{ Hz}$ , 4H), 3.59 (s, 3H), 2.85 (t,  $J=7.7\text{ Hz}$ , 2H), 2.59 (t,  $J=5.0\text{ Hz}$ , 4H), 2.49 (t,  $J=7.3\text{ Hz}$ , 2H), 1.95~1.86 (m, 2H), 1.75~1.68 (m, 2H)。

Mass,  $m/e$ : 461 ( $\text{M}^+$ ), 157 (base)。

## 実施例19

## 【0203】

## 【化69】



## 【0204】

5-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルエステルを出発原料として用い、実施例18と同様にして、1,5-ジメチル-6-[4-(4-キノリン-2-イル-ピペラジン-1-イル)ブチル]-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オンを合成した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.01 (s, 1H), 7.89 (d,  $J=8.9\text{ Hz}$ , 1H), 7.70 (d,  $J=8.5\text{ Hz}$ , 1H), 7.62~7.58 (m, 1H), 7.54 (ddd,  $J=1.5\text{ Hz}$ , 6.9 Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.23 (ddd,  $J=1.2\text{ Hz}$ , 6.9 Hz, 8.1 Hz, 1H), 6.98 (d,  $J=8.9\text{ Hz}$ , 1H), 3.77 (t,  $J=5.0\text{ Hz}$ , 4H), 3.61 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 2.86 (t,  $J=7.3\text{ Hz}$ , 2H), 2.60 (t,  $J=4.6\text{ Hz}$ , 4H), 2.50 (t,  $J=7.3\text{ Hz}$ , 2H), 1.94~1.86 (m, 2H), 1.

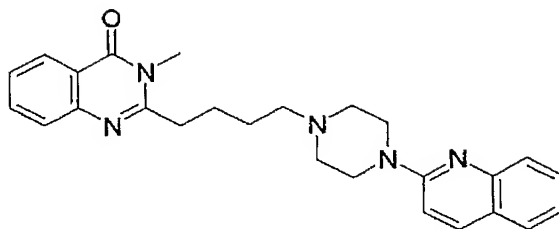
. 75 ~ 1.70 (m, 2H)。

Mass, m/e: 431 ( $M^+$ ), 157 (base)。

#### 実施例 20

【0205】

【化70】



【0206】

アントラニル酸エチルを出発原料に用いて、実施例 18 と同様にして、3-メチル-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-3H-キナゾリン-4-オンを合成した。

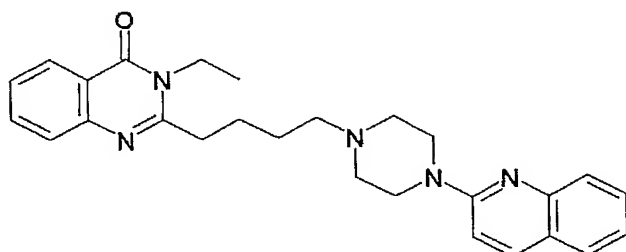
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.26 (dd,  $J=1.2\text{ Hz}$ , 8.1 Hz, 1H), 7.89 (d,  $J=9.3\text{ Hz}$ , 1H), 7.72 (ddd,  $J=1.5\text{ Hz}$ , 6.9 Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.71 ~ 7.69 (m, 1H), 7.64 ~ 7.62 (m, 1H), 7.62 ~ 7.58 (m, 1H), 7.53 (ddd,  $J=1.5\text{ Hz}$ , 6.9 Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.44 (ddd,  $J=1.2\text{ Hz}$ , 6.9 Hz, 8.1 Hz, 1H), 7.22 (ddd,  $J=1.2\text{ Hz}$ , 6.9 Hz, 8.1 Hz, 1H), 6.98 (d,  $J=9.2\text{ Hz}$ , 1H), 3.76 (t,  $J=5.1\text{ Hz}$ , 4H), 3.64 (s, 3H), 2.89 (t,  $J=8.1\text{ Hz}$ , 2H), 2.59 (t,  $J=5.0\text{ Hz}$ , 4H), 2.49 (t,  $J=7.3\text{ Hz}$ , 2H), 1.93 (q,  $J=7.7\text{ Hz}$ , 2H), 1.79 ~ 1.70 (m, 2H)。

Mass, m/e: 427 ( $M^+$ ), 157 (base)。

#### 実施例 21

【0207】

【化71】



【0208】

アントラニル酸エチルを出発原料として用い、実施例 18 と同様にして、3-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-3H-キナゾリン-4-オンを合成した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.25 (dd,  $J=1.5\text{ Hz}$ , 8.1 Hz, 1H), 7.89 (d,  $J=9.2\text{ Hz}$ , 1H), 7.71 (ddd,  $J=1.5\text{ Hz}$ , 6.9 Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.70 (dd,  $J=1.2\text{ Hz}$ , 8.5 Hz, 1H), 7.64 ~ 7.58 (m, 2H), 7.53 (ddd,  $J=1.5\text{ Hz}$ , 6.9 Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.43 (ddd,  $J=1.5\text{ Hz}$ , 6.9 Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.22 (ddd,  $J=1.2\text{ Hz}$ , 6.9 Hz, 8.1 Hz, 1H), 6.98 (d,  $J=8.9\text{ Hz}$ , 1H), 4.19 (q,  $J=6.9\text{ Hz}$ , 3H), 3.77 (t,  $J=$

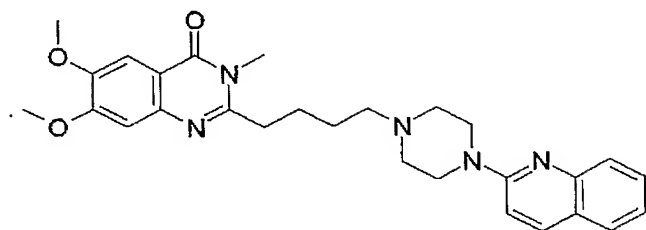
= 5.0 Hz, 4H), 2.88 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.60 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.50 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.95 (q, J = 7.7 Hz, 2H), 1.80 ~ 1.70 (m, 2H), 1.37 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

Mass, m/e: 441 ( $M^+$ ), 157 (base)。

#### 実施例 22

【0209】

【化72】



【0210】

2-アミノ-4,5-ジメトキシ安息香酸を出発原料として用い、実施例18と同様に、6,7-ジメトキシ-3-メチル-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジシン-1-イル)ブチル]-3H-キナゾリン-4-オンを合成した。

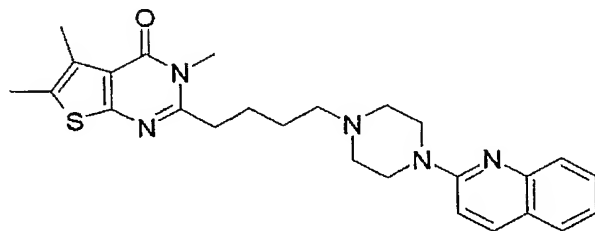
$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.88 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 1.2 Hz, 8.1 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.53 (ddd, J = 1.5 Hz, 6.9 Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.22 (ddd, J = 1.2 Hz, 6.9 Hz, 8.1 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.97 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.76 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 3.64 (s, 3H), 2.86 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.59 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.49 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.93 ~ 1.85 (m, 2H), 1.75 ~ 1.56 (m, 2H)。

Mass, m/e: 487 ( $M^+$ ), 157 (base)。

#### 実施例-23

【0211】

【化73】



【0212】

2-アミノ-4,5-ジメチルチオフェン-3-カルボン酸エチルエステルを出発原料として用い、実施例18と同様に、3,5,6-トリメチル-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジシン-1-イル)ブチル]-3H-チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-オンを合成した。

【0213】

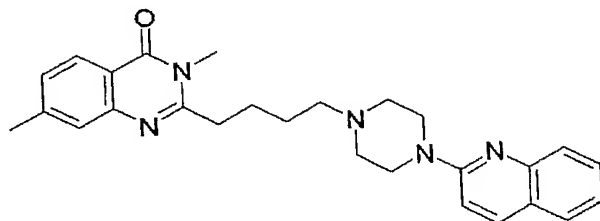
$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.88 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.54 ~ 7.50 (m, 1H), 7.23 ~ 7.19 (m, 1H), 6.97 (d, J = 8.2 Hz

, 1H), 3.76 (t,  $J=5.0$  Hz, 4H), 3.58 (s, 3H), 2.83~2.79 (m, 2H), 2.59 (t,  $J=5.0$  Hz, 4H), 2.50~2.38 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.89~1.83 (m, 2H), 1.73~1.68 (m, 2H)。  
 Mass,  $m/e$ : 461 ( $M^+$ ), 157 (base)。

## 実施例 24

【0214】

【化74】



【0215】

2-アミノ-4-メチル安息香酸エチルエステルを出発原料として用い、実施例18と同様にして、3,7-ジメチル-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-3H-キナゾリン-4-オンを合成した。

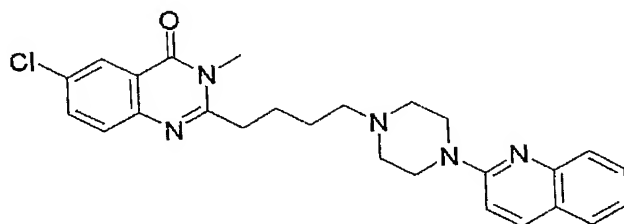
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.13 (d,  $J=8.1$  Hz, 1H), 7.88 (d,  $J=8.9$  Hz, 1H), 7.69 (d,  $J=8.1$  Hz, 1H), 7.59 (d,  $J=8.1$  Hz, 1H), 7.54~7.50 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.24~7.19 (m, 2H), 6.97 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 3.76~3.24 (m, 2H), 6.97 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 3.76~3.24 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.88~2.84 (m, 2H), 2.60~2.58 (m, 4H), 2.51~2.48 (m, 5H), 1.93~1.89 (m, 2H), 1.74~1.71 (m, 2H)。

Mass,  $m/e$ : 441 ( $M^+$ ), 157 (base)。

## 実施例 25

【0216】

【化75】



【0217】

2-アミノ-5-クロロ安息香酸エチルエステルを出発原料として用い、実施例18と同様にして、6-クロロ-3-メチル-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-3H-キナゾリン-4-オンを合成した。

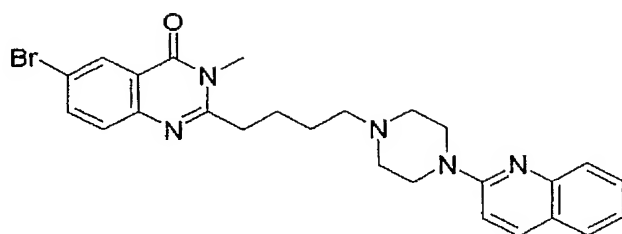
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.21 (d,  $J=2.3$  Hz, 1H), 7.89 (d,  $J=8.9$  Hz, 1H), 7.69 (d,  $J=8.5$  Hz, 1H), 7.65~7.62 (m, 1H), 7.60~7.51 (m, 3H), 7.24~7.20 (m, 1H), 6.98 (d,  $J=8.9$  Hz, 1H), 3.76 (br s, 4H), 3.64 (s, 3H), 2.87 (t,  $J=7.7$  Hz, 2H), 2.59 (br s, 4H), 2.51~2.47 (m, 2H), 1.94~1.88 (m, 2H), 1.75~1.71 (m, 2H)。

Mass, m/e: 461 ( $M^+$ ), 157 (base)。

実施例 26

【0218】

【化76】



【0219】

2-アミノ-5-ブロモ安息香酸エチルエステルを出発原料として用い、実施例18と同様にして、6-ブロモ-3-メチル-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-3H-キナゾリン-4-オンを合成した。

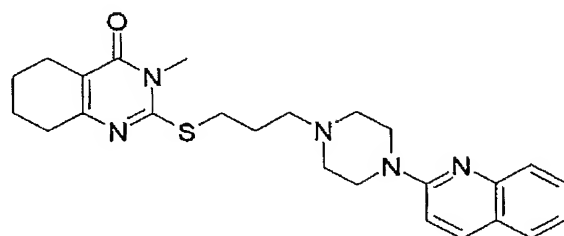
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.38 (d,  $J=2.3\text{ Hz}$ , 1H), 7.88 (d,  $J=9.2\text{ Hz}$ , 1H), 7.78 (dd,  $J=8.5\text{ Hz}$ ,  $J=2.3\text{ Hz}$ , 1H), 7.69 (d,  $J=8.5\text{ Hz}$ , 1H), 7.60~7.58 (m, 1H), 7.55~7.49 (m, 2H), 7.24~7.20 (m, 1H), 6.97 (d,  $J=9.2\text{ Hz}$ , 1H), 3.76 (t,  $J=5.0\text{ Hz}$ , 4H), 3.63 (s, 3H), 2.86 (t,  $J=7.7\text{ Hz}$ , 2H), 2.59 (t,  $J=5.0\text{ Hz}$ , 4H), 2.51~2.47 (m, 2H), 1.97~1.87 (m, 2H), 1.77~1.64 (m, 2H)。

Mass, m/e: 505 ( $M^+$ ), 157 (base)。

実施例 27

【0220】

【化77】

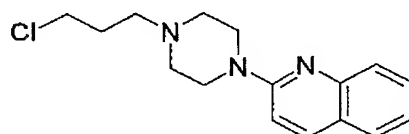


【0221】

ステップ 27-A: 2-[4-(3-クロロプロピル)ピペラジン-1-イル]キノリンの合成

【0222】

【化78】



【0223】

前記ステップ1-Aで合成した2-ピペラジン-1-イルキノリン853mgをアセトン5mlに溶解し、水酸化ナトリウム160mgを水5mlに溶解し加えた。1-ブロモ-3-クロロプロパン0.5mlを滴下し、室温で一晩攪拌した。ジエチルエーテルを加

え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝50：1）で精製し、2-[4-(3-クロロプロピル)ピペラジン-1-イル]キノリン1.10g(95%)を得た。

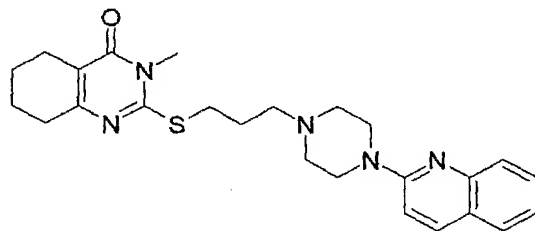
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.89 (d,  $J=9.2\text{ Hz}$ , 1H), 7.70 (d,  $J=8.4\text{ Hz}$ , 1H), 7.59 (dd,  $J=1.4\text{ Hz}$ , 8.0 Hz, 1H), 7.53 (ddd,  $J=1.5\text{ Hz}$ , 7.1 Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.22 (ddd,  $J=1.1\text{ Hz}$ , 6.9 Hz, 8.0 Hz, 1H), 6.98 (d,  $J=9.2\text{ Hz}$ , 1H), 3.75 (t,  $J=5.1\text{ Hz}$ , 4H), 3.61 (t,  $J=6.5\text{ Hz}$ , 2H), 2.63~2.43 (m, 6H), 2.04~1.97 (m, 2H)。

Mass,  $m/e$ : 289 ( $\text{M}^+$ ), 157 (base)。

ステップ27-B: 3-メチル-2-[3-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)プロピルチオ]-5,6,7,8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オン

【0224】

【化79】



【0225】

ポタシウム 3-メチル-4-オキソ-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキノズリン-2-チオレート（文献：J. Med. Chem., 40, 574~585 (1997) に記載の化合物）234mg、上記ステップ27-Aで合成した2-[4-(3-クロロプロピル)ピペラジン-1-イル]キノリン290mg及び2-プロパノール5mlの混合物を一晩加熱還流した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝10：1）で精製し、3-メチル-2-[3-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)プロピルチオ]-5,6,7,8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オン467mg（定量的）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.88 (d,  $J=9.3\text{ Hz}$ , 1H), 7.69 (d,  $J=8.5\text{ Hz}$ , 1H), 7.59 (dd,  $J=8.1\text{ Hz}$ , 1.2 Hz, 1H), 7.55~7.51 (m, 1H), 7.23~7.20 (m, 1H), 6.97 (d,  $J=9.3\text{ Hz}$ , 1H), 3.76 (t,  $J=5.0\text{ Hz}$ , 4H), 3.48 (s, 3H), 3.23 (t,  $J=7.3\text{ Hz}$ , 2H), 2.60 (t,  $J=5.0\text{ Hz}$ , 4H), 2.56~2.51 (m, 4H), 2.49~2.46 (m, 2H), 2.01~1.93 (m, 2H), 1.78~1.70 (m, 4H)。

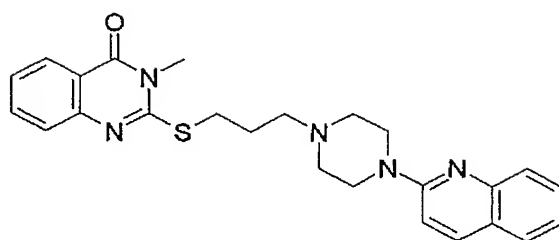
Mass,  $m/e$ : 449 ( $\text{M}^+$ ), 157 (base)。

実施例 28

【0226】



【化80】



【0227】

ポタシウム 3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-チオレートを出発原料として用い、実施例27と同様にして、3-メチル-2-[3-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)プロピルチオ]-3H-キナゾリン-4-オンを合成した。

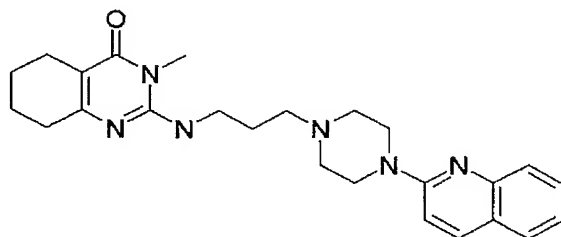
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.21 (dd,  $J=8.1\text{ Hz}$ ,  $1.5\text{ Hz}$ , 1H), 7.88 (d,  $J=9.2\text{ Hz}$ , 1H), 7.71~7.66 (m, 2H), 7.59 (d,  $J=7.7\text{ Hz}$ , 1H), 7.55~7.51 (m, 2H), 7.39~7.35 (m, 1H), 7.24~7.20 (m, 1H), 6.98 (d,  $J=9.2\text{ Hz}$ , 1H), 3.79~3.77 (m, 4H), 3.65 (s, 3H), 3.39~3.35 (m, 2H), 2.64~2.57 (m, 6H), 2.09~2.02 (m, 2H)。

Mass,  $m/e$ : 445 ( $M^+$ ), 157 (base)。

実施例29

【0228】

【化81】

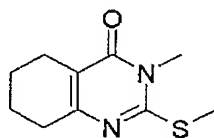


【0229】

ステップ29-A: 3-メチル-2-メチルチオ-5,6,7,8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オンの合成

【0230】

【化82】



【0231】

ポタシウム 3-メチル-4-オキソ-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキナゾリン-2-チオレート 340mg をテトラヒドロフラン 10ml、ジメチルホルムアミド 5ml の混合液に加え、ヨウ化メチル 210mg を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を濃縮し、クロロホルムを加え、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、3-メチル-2-メチルチオ-5,6,7,8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オン 310mg (定量的) を得た。

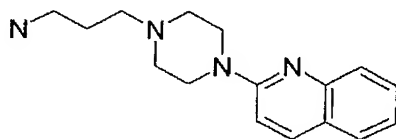
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.49 (s, 3H), 2.56~2.54 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.49~2.46 (m, 2H), 1.77~1.70 (m, 4H)。

Mass,  $m/e$ : 210 ( $M^+$ ), 165 (base)。

ステップ29-B: 2-[4-(3-アミノプロピル)ピペラジーン-1-イル]キノリンの合成

【0232】

【化83】



【0233】

エタノール30mlに2-[3-(4-キノリン-2-イルピペラジーン-1-イル)プロピル]イソインドール-1, 3-ジオン (文献: Pol. J. Chem., 75, 71~78 (2001)に記載の化合物) 1.52gを加え、次いでエタノール10mlに溶解したヒドラジン-水和物1.50gを加え、7時間加熱還流した。冷後、不溶物を濾去して、溶媒を減圧留去した。5規定水酸化ナトリウムでアルカリ性とした後、クロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して、2-[4-(3-アミノプロピル)ピペラジーン-1-イル]キノリン0.99g (96%)を得た。

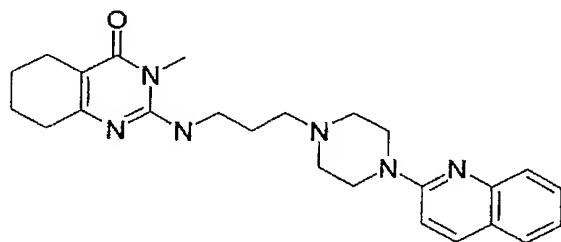
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.87 (d,  $J=8.9\text{ Hz}$ , 1H), 7.69 (d,  $J=8.5\text{ Hz}$ , 1H), 7.58 (d,  $J=8.1\text{ Hz}$ , 1H), 7.52 (ddd,  $J=1.5\text{ Hz}$ , 6.9 Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.23 (ddd,  $J=1.2\text{ Hz}$ , 6.9 Hz, 8.1 Hz, 1H), 6.97 (d,  $J=8.9\text{ Hz}$ , 1H), 3.75 (t,  $J=5.4\text{ Hz}$ , 4H), 2.78 (t,  $J=6.9\text{ Hz}$ , 2H), 2.58 (t,  $J=5.4\text{ Hz}$ , 4H), 2.46 (t,  $J=7.3\text{ Hz}$ , 2H), 1.78~1.63 (m, 2H)。

Mass,  $m/e$ : 270 ( $M^+$ ), 157 (base)。

ステップ29-C: 3-メチル-2-[3-(4-キノリン-2-イルピペラジーン-1-イル)プロピルアミノ]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オンの合成

【0234】

【化84】



【0235】

上記ステップ29-Aで合成した3-メチル-2-メチルスルファニル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オン420mg及び上記ステップ29-Bで合成した2-[4-(3-アミノプロピル)ピペラジーン-1-イル]キノリン540mgの混合物を140℃で6時間過熱攪拌した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール=10:1) で精製し、3-メチル-2-[3-(4-キノリン-2-イルピペラジーン-1-イル)プロピルアミノ]-5, 6, 7, 8-テトラヒド

ロー3H-キナゾリン-4-オン420mg (48%)を得た。

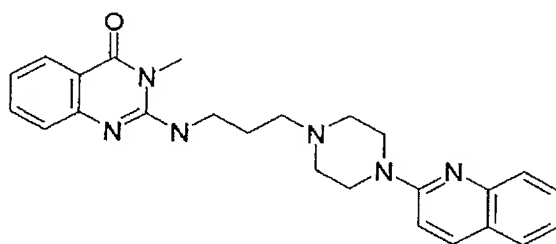
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.91 (d,  $J=9.3\text{ Hz}$ , 1H), 7.70 (d,  $J=8.5\text{ Hz}$ , 1H), 7.60 (d,  $J=8.1\text{ Hz}$ , 1H), 7.54 (ddd,  $J=8.5\text{ Hz}$ , 6.9 Hz, 1.5 Hz, 1H), 7.26~7.22 (m, 1H), 6.98 (d,  $J=8.9\text{ Hz}$ , 1H), 6.69 (br s, 1H), 3.77 (br s, 4H), 3.56~3.52 (m, 2H), 3.48 (s, 3H), 2.67 (br s, 4H), 2.64~2.61 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.49~2.40 (m, 4H), 1.88~1.87 (m, 2H), 1.77~1.70 (m, 4H)。

Mass,  $m/e$ : 432 ( $M^+$ ), 157 (base)。

### 実施例30

【0236】

【化85】

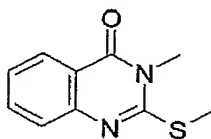


【0237】

ステップ30-A: 3-メチル-2-メチルスルファニル-3H-キナゾリン-4-オンの合成

【0238】

【化86】



【0239】

ポタシウム 3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-チオレートを出発原料として用い、前記ステップ29-Aと同様にして、3-メチル-2-メチルスルファニル-3H-キナゾリン-4-オンを得た。

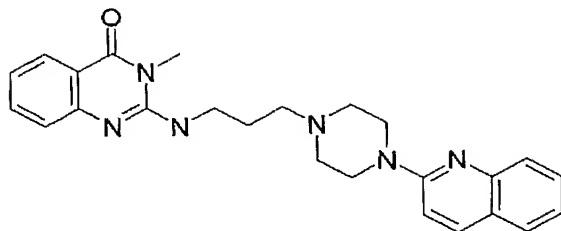
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.22~8.20 (m, 1H), 7.70~7.65 (m, 1H), 7.57~7.55 (m, 1H), 7.36 (ddd,  $J=8.1\text{ Hz}$ ,  $J=6.9\text{ Hz}$ ,  $J=1.2\text{ Hz}$ , 1H), 3.61 (s, 3H), 2.66 (s, 3H)。

Mass,  $m/e$ : 206 ( $M^+$ ), 161 (base)。

ステップ30-B: 3-メチル-2-[3-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)プロピルアミノ]-3H-キナゾリン-4-オンの合成

【0240】

## 【化 87】



## 【0241】

上記ステップ30-Aで合成した3-メチル-2-メチルスルファニル-3H-キナゾリン-4-オンを出発原料として用い、前記ステップ29-Bと同様にして、3-メチル-2-[3-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)プロピルアミノ]-3H-キナゾリン-4-オンを合成した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.10 (dd,  $J=8.1\text{ Hz}$ ,  $1.2\text{ Hz}$ , 1H), 7.92 (d,  $J=9.2\text{ Hz}$ , 1H), 7.72 (d,  $J=8.5\text{ Hz}$ , 1H), 7.62 (dd,  $J=8.1\text{ Hz}$ ,  $1.2\text{ Hz}$ , 1H), 7.58~7.53 (m, 2H), 7.36 (d,  $J=7.7\text{ Hz}$ , 1H), 7.27~7.23 (m, 1H), 7.15~7.11 (m, 1H), 6.99 (d,  $J=8.9\text{ Hz}$ , 1H), 6.94 (br s, 1H), 3.79 (t,  $J=5.0\text{ Hz}$ , 4H), 3.69~3.65 (m, 2H), 3.51 (s, 3H), 2.70 (t,  $J=5.0\text{ Hz}$ , 4H), 2.68~2.65 (m, 2H), 1.95~1.92 (m, 2H)。

Mass,  $m/e$ : 428 ( $M^+$ ), 157 (base)。

## 【0242】

## 製剤例1

錠剤:

	mg/錠
活性成分	5.0
でん粉	10.0
乳糖	73.0
カルボキシメチルセルロースカルシウム	10.0
タルク	1.0
ステアリン酸マグネシウム	1.0
	100.0

活性成分を70  $\mu\text{m}$ 以下の粒度に粉碎し、それにでん粉、乳糖及びカルボキシメチルセルロースカルシウムを加えてよく混合する。10%のでん粉のりを上記混合粉体に加えて攪拌混合し、顆粒を製造する。乾燥後粒径を1000  $\mu\text{m}$ 前後に整粒し、これにタルク及びステアリン酸マグネシウムを混合し、打錠する。

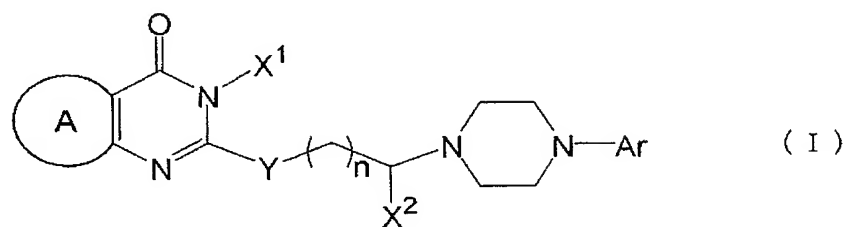
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 5-HT<sub>1A</sub> 作動作用及び 5-HT<sub>3</sub> 拮抗作用の両作用を有し、IBS等の疾病の処置剤として有用な化合物を提供すること。

【解決手段】 式

【化1】



式中、

A環は炭素環式環又は複素環式環を表し、

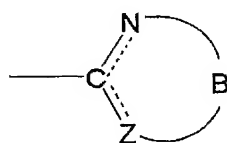
X<sup>1</sup>は低級アルキル基、置換もしくは未置換のフェニル基又はフェニル低級アルキル基を表し、X<sup>2</sup>は水素原子又は低級アルキル基を表し、

Yは直接結合又はイオウ原子もしくは窒素原子を表し、

nは0～4の整数を表し、

Arは下記式

【化2】



の基を表す、

で示されるピリミジン誘導体又はその塩。

【選択図】 なし

特願 2 0 0 4 - 3 2 2 8 5 8

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[ 0 0 0 0 0 2 9 9 0 ]

1. 変更年月日

2 0 0 1 年 1 0 月 3 日

[変更理由]

住所変更

住 所

東京都港区芝浦二丁目 5 番 1 号

氏 名

帝国臓器製薬株式会社